



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

FELIPE BARBOSA LIMA

**IMPACTO DOS BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA E
INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA NOS DESFECHOS
CLÍNICOS E ACOMETIMENTO PULMONAR AVALIADO POR INTELIGÊNCIA
ARTIFICIAL EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19.**

FORTALEZA

2022

FELIPE BARBOSA LIMA

**IMPACTO DOS BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA E
INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA NOS DESFECHOS
CLÍNICOS E ACOMETIMENTO PULMONAR AVALIADO POR INTELIGÊNCIA
ARTIFICIAL EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção ao grau de mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Barreto Oriá

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- L698i Lima, Felipe Barbosa.
Impacto dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inibidores da enzima conversora de angiotensina nos desfechos clínicos e acometimento pulmonar avaliado por inteligência artificial em pacientes hospitalizados com COVID-19. / Felipe Barbosa Lima. – 2022.
76 f.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2022.
Orientação: Prof. Dr. Reinaldo Barreto Oriá.
1. COVID-19. 2. Anti-hipertensivos. 3. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. 4. Inteligência Artificial. 5. Pulmão. I. Título.

CDD 610

FELIPE BARBOSA LIMA

**IMPACTO DOS BLOQUEADORES DO RECEPTOR DE ANGIOTENSINA E
INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA NOS DESFECHOS
CLÍNICOS E ACOMETIMENTO PULMONAR AVALIADO POR INTELIGÊNCIA
ARTIFICIAL EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de mestre em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Reinaldo Barreto Oriá

Aprovada em: ____ / ____ / ____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Reinaldo Barreto Oriá (Orientador)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dra. Eanes Delgado Barros Pereira
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz
Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

A Deus.

Aos meus pais, Rômulo e Aparecida, e aos
meus irmãos, Juliana, Carol e Júnior.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ser presente em minha vida, tanto nos momentos felizes quanto nos momentos difíceis, sempre protegendo a mim e aos meus familiares.

Aos meus pais, Rômulo e Aparecida, por nunca medir esforços para minha realização profissional e de meus irmãos, sempre nos apoiando nos estudos e no nosso crescimento intelectual. Nunca esquecerei da dedicação em educar no ensino e para a vida. Vocês são tudo pra mim.

Aos meus irmãos Juliana, Júnior e Carol, exemplos de médicos humanizados e éticos que muito influenciaram a minha postura no exercício da Medicina. Eu sinto muito orgulho de vocês.

Ao Wilker Mustafa, amigo de longa data desde os tempos de colégio, por me incentivar a realizar o mestrado e por toda ajuda no desenvolvimento da minha pesquisa, desde a elaboração do projeto à elaboração da estatística. Saiba que tenho muita admiração da sua trajetória profissional, que desde tão cedo demonstrou aptidão para carreira acadêmica, exercendo com paixão e maestria.

A todos os meus amigos, especialmente aqueles com quem divido boa parte do meu tempo Luiza Xavier, Flavius Cabral, Mariana Pinheiro, Tayna Freire, Marina Braga, Renato Perdigão e Rayh Freitas por sempre acreditarem no meu potencial e também, ao Júnior, pelo exemplo de paciência e disciplina, além do apoio na elaboração das tabelas em Excel, essenciais para o meu trabalho.

Ao colega Gdayllon Cavalcante, pela ajuda no desenvolvimento das estatísticas do meu trabalho e por compartilhar sua experiência em pesquisas.

À Karine Bezerra, pela parceria durante a minha trajetória do mestrado e por todo apoio ao longo da minha pesquisa, ajuda na elaboração dos artigos e dissertação.

Aos alunos de iniciação científica do LABICONTE, André Penha e Carolyne Neves, por todo empenho e auxílio na coleta dos dados da pesquisa no Hospital Geral de Fortaleza.

À Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará pela minha formação enquanto médico.

Ao Dr. Francisco de Lucena, diretor do Hospital Geral de Fortaleza, pela excelente gestão e pela estrutura que proporcionou a realização desse trabalho na instituição que dirige.

Ao Hospital Geral de Fortaleza e todos seus funcionários, minha segunda casa desde os tempos de internato médico passando pela residência médica em anestesiologia, pela excelente formação que obtive.

Ao Prof. Dr. Reinaldo Barreto Oriá, exímio pesquisador, pela excelente orientação e apoio incondicional no desenvolvimento deste trabalho, bem como a todos do LABICONTE, laboratório que é fonte de tantas pesquisas que enobrecem a nossa Universidade Federal do Ceará.

Ao Prof. Dr. José Carlos Rodrigues, que muito me incentivou e por acreditar na minha capacidade desde a residência médica em Anestesiologia.

Aos pacientes do Hospital Geral de Fortaleza, que estiveram internados com COVID-19 e foram fontes da minha pesquisa, que Deus restabeleça a saúde de vocês de forma permanente.

Aos professores participantes da banca examinadora Prof. Dr. Reinaldo Barreto Oriá, Prof. Dra. Eanes Delgado Barros Pereira e Prof. Dr. Francisco Wilker Mustafa Gomes Muniz e Prof. Dr. José Carlos Rodrigues Nascimento (*suplente*) pelo tempo disponibilizado e valiosas colaborações e sugestões.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP), pelo apoio financeiro no desenvolvimento desse estudo.

“Não podemos querer que as coisas mudem, se sempre fazemos o mesmo. A crise é a maior benção que pode acontecer às pessoas e aos países, porque a crise traz progressos. A criatividade nasce da angústia assim como o dia nasce da noite escura. É na crise que nascem os inventos, os descobrimentos e as grandes estratégias. quem supera a crise supera a si mesmo sem ter sido superado.”

Albert Einstein.

RESUMO

A COVID-19, causada pelo SARS-CoV-2, espalhou-se pelo mundo desde 2019. Em casos graves, a COVID-19 pode levar à hospitalização e à morte. A hipertensão arterial sistêmica e outras comorbidades estão associadas a desfechos clínicos graves. A literatura atual não está clara se a terapia anti-hipertensiva com bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) são fatores de risco para piores desfechos no COVID-19. Este é um estudo retrospectivo analisando pacientes recém-admitidos com diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR no Hospital Geral de Fortaleza, Brasil, durante 2021. Os dados dos pacientes foram analisados de acordo com 3 grupos: usuários hipertensos de IECA/BRA, usuários hipertensos de outras classes de anti-hipertensivos e pacientes não hipertensos. Os dados sociodemográficos e clínicos foram coletados e as imagens de tomografia de tórax foram analisadas usando o software CAD4COVID-CT/Thirona™. Um total de 294 pacientes fizeram parte do estudo. Uma curva ROC foi elaborada e, a partir dela, com ponto de corte de 66% de acometimento pulmonar, com pacientes tendo maior risco de morte e intubação, com menor sobrevida em 60 dias. A idade avançada (RR 1,025 [IC 95% 1,010 – 1,039] P=0,001) e intubação (RR 16,747 [IC 95% 8,447 – 33,202] P<0,001) foram significativamente associadas a maior risco de óbito. A idade avançada (RR 1,023 [IC 95% 1,010 – 1,037] P=0,001) e o uso de ventilação não invasiva (RR 1,548 [IC 95% 1,028 – 2,332] P=0,037) foram associados a maior risco de intubação. O envolvimento pulmonar (> 66%) aumentou em quase 2,5 vezes o risco de morte (RR 2,439 [IC 95% 1,601 – 3,715] P<0,001) e em mais de 2,3 vezes o risco de intubação (RR 2,317 [IC 95% 1,522 – 3,527] P<0,001). O uso de IECA/BRA não foi associado a maior porcentagem de acometimento pulmonar relacionadas à COVID-19, nem ao aumento do risco de morte ou intubação em pacientes hipertensos. Nossos achados corroboram com a literatura atualizada de que idade avançada é fator de risco para piores desfechos de COVID-19 e que a medicação IECA ou BRA não afeta o risco de morte e o curso da doença durante a hospitalização. Mais estudos são necessários para melhor entender o papel da terapia com IECA/BRA na lesão pulmonar e nos desfechos do COVID-19 em internamento hospitalar e envolvimento de biomarcadores de hiperinflamação.

Palavras-chave: COVID-19, anti-hipertensivos, ECA2, inteligência artificial, tomografia computadorizada, pulmão, SARS-CoV-2, bloqueadores do sistema renina-angiotensina.

ABSTRACT

COVID-19, caused by SARS-CoV-2, has spread around the world since 2019. In severe cases, COVID-19 can lead to hospitalization and death. Systemic arterial hypertension and other comorbidities are associated with serious clinical outcomes. Current literature is unclear whether antihypertensive therapy with angiotensin receptor blockers (ARBs) and angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors are risk factors for worse outcomes in COVID-19. This is a retrospective study analyzing newly admitted patients diagnosed with COVID-19 by RT-PCR at the Hospital Geral de Fortaleza, Brazil, during 2021. Patient data were analyzed according to 3 groups: hypertensive users of ACEI/ARB, hypertensive users of other classes of antihypertensive drugs and non-hypertensive patients. Sociodemographic and clinical data were collected, and chest CT images were analyzed using CAD4COVID-CT/Thirona™ software. A total of 294 patients took part in the study. A ROC curve was created, and a cut-off point of 66% of pulmonary involvement was found, with patients having a higher risk of death and intubation, with a lower 60-day survival. Advanced age (RR 1.025 [95% CI 1.010 – 1.039] P=0.001) and intubation (RR 16.747 [95% CI 8.447 – 33.202] P<0.001) were significantly associated with a higher risk of death. Advanced age (RR 1.023 [95% CI 1.010 – 1.037] P=0.001) and the use of noninvasive ventilation (RR 1.548 [95% CI 1.028 – 2.332] P=0.037) were associated with a higher risk of intubation. Lung involvement (>66%) increased the risk of death by almost 2.5-fold (RR 2.439 [95% CI 1.601 – 3.715] P<0.001) and by more than 2.3-fold the risk of intubation (RR 2.317 [95% CI 1.522 - 3.527] P<0.001). The use of ACEI/ARB was not associated with a higher percentage of lung involvement related to COVID-19, nor with an increased risk of death or intubation in hypertensive patients. Our findings corroborate the updated literature that older age is a risk factor for worse COVID-19 outcomes and that ACEI or ARB medication does not affect the risk of death and disease course during hospitalization. More studies are needed to better understand the role of ACEI/ARB therapy in lung injury and COVID-19 outcomes in hospital admission and involvement of biomarkers of hyperinflammation.

Keywords: COVID-19, antihypertensive drugs, ACE2, artificial intelligence, computer tomography, antihypertensives, lung, SARS-CoV-2, renin-angiotensin system blockers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura esquemática de um vírus.....	14
Figura 2 – Estrutura esquemática do SARS-CoV-2 e invasão da célula humana, mediada pelo receptor ECA2 e TMPRSS2.....	17
Figura 3 – Lista com as classes de medicações anti-hipertensivas disponíveis no Brasil.....	25
Figura 4 – Representação esquemática do Sistema Renina – Angiotensina – Aldosterona (SRAA) e seus efeitos fisiológicos.....	27
Figura 5 - Fluxograma do desenho do estudo envolvendo pacientes com COVID-19 internados no Hospital Geral de Fortaleza durante o ano de 2021.....	36
Figura 6 – Prontuário Eletrônico do Hospital Geral de Fortaleza em 2021.....	38
Figura 7 - Relatório de envolvimento pulmonar gerado pelo software CAD4COVID-CT.....	38
Figura 8 - Curva ROC para % de envolvimento pulmonar relacionado à COVID-19 dos pacientes do estudo admitidos no Hospital Geral de Fortaleza em 2021.....	39
Figura 9 - Curva de sobrevida de 60 dias dos pacientes do estudo admitidos no Hospital Geral de Fortaleza em 2021, comparando o ponto de corte inferior e superior (%) do envolvimento pulmonar relacionado à COVID-19.....	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados clínicos e sociodemográficos da amostra de pacientes do estudo.....	37
Tabela 2 - Evolução clínica dos pacientes do estudo.....	37
Tabela 3 - Distribuição da frequência relativa do percentual de acometimento pulmonar, segundo ponto de corte da curva ROC, com as variáveis independentes. Foi utilizada a regressão de Poisson com variância robusta.....	41
Tabela 4 - Distribuição da frequência relativa de ocorrência de óbito segundo as variáveis independentes, considerando a intubação como variável independente.....	42
Tabela 5 - Distribuição da frequência relativa para a ocorrência de óbito segundo as variáveis independentes, não considerando a intubação como variável independente.....	43
Tabela 6 - Distribuição da frequência relativa da necessidade de intubação e ventilação mecânica segundo as variáveis independentes, considerando o suporte de vida como variável independente.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HGF	Hospital Geral de Fortaleza
AHT	Anti-hipertensivos
IECA	Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
BRA	Bloqueador do Receptor de Angiotensina
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina - 2
Ang I	Angiotensina I
Ang II	Angiotensina II
AT1R	Receptor de Angiotensina I
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
TC	Tomografia Computadorizada
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
SARS-CoV-1	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 1</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
MERS- CoV	<i>Middle East respiratory syndrome coronavirus</i>
VM	Ventilação mecânica
VNI	Ventilação Não-Invasiva
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
RT-PCR	Transcriptase Reversa da Reação em cadeia de polimerase em tempo real
IOT	Intubação Orotraqueal
SNC	Sistema Nervoso Central
DCV	Doença Cardiovascular
RVS	Resistência Vascular Sistêmica
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
TMPRSS2	Serina protease transmembranar 2
IA	Inteligência Artificial
TRR	Time de Resposta Rápida
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransferase
LRA	Lesão Renal Aguda
AVE	Acidente Vascular Encefálico

LISTA DE SÍMBOLOS

- % Porcentagem
- TM** Trademark
- ® Marca Registrada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
1.1	Virologia e histórico de pandemias virais.....	14
1.2	SARS-CoV-2 e COVID-19.....	15
1.3	Patogênese e espectro clínico da COVID-19.....	18
1.3.1	<i>Sistema respiratório.....</i>	18
1.3.2	<i>Sistema cardiovascular.....</i>	19
1.3.3	<i>Sistema nervoso.....</i>	19
1.3.4	<i>Sistema renal.....</i>	20
1.3.5	<i>Sistema gastrointestinal.....</i>	20
1.4	Anti-hipertensivos.....	21
1.4.1	<i>Diuréticos.....</i>	21
1.4.2	<i>Bloqueadores dos canais de cálcio.....</i>	21
1.4.3	<i>Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA).....</i>	22
1.4.4	<i>Bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA).....</i>	22
1.4.5	<i>Betabloqueadores.....</i>	22
1.4.6	<i>Simpatolíticos de ação central.....</i>	23
1.4.7	<i>Alfabloqueadores.....</i>	23
1.4.8	<i>Vasodilatadores diretos.....</i>	23
1.4.9	<i>Inibidores diretos da renina.....</i>	24
1.5	COVID-19 e comorbidades associadas.....	26
1.6.	Envolvimento pulmonar na COVID-19 e o papel da radiologia no diagnóstico.....	28
1.6.1	<i>Considerações técnicas sobre a tomografia computadorizada.....</i>	28
1.6.1	<i>Papel da radiologia no diagnóstico da COVID-19.....</i>	28
2	OBJETIVOS.....	30
2.1	Objetivo primário.....	30
2.2	Objetivo secundário.....	30
3	HIPÓTESE.....	31
4	MÉTODOS.....	32
4.1	Desenho do estudo e seleção dos pacientes.....	32

4.2	Local do estudo.....	32
4.3	Ética.....	33
4.4	Obtenção e análise das imagens de tomografia computadorizada (TC).....	33
4.5	Definição das variáveis do estudo.....	34
4.6	Análise estatística.....	34
5	RESULTADOS.....	36
5.1	Dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes.....	36
5.2	Estabelecendo o <i>cut-off</i> para acometimento pulmonar.....	38
6	DISCUSSÃO.....	45
7	LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	52
8	CONCLUSÃO.....	53
8.1	Principais contribuições.....	53
8	REFERÊNCIAS.....	54
9.	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	64
10.	ANEXO A – COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA.....	66
11.	ANEXO B – ARTIGOS PUBLICADOS.....	67
12.	ANEXO C – ARTIGOS SUBMETIDOS PARA PUBLICAÇÃO.....	68

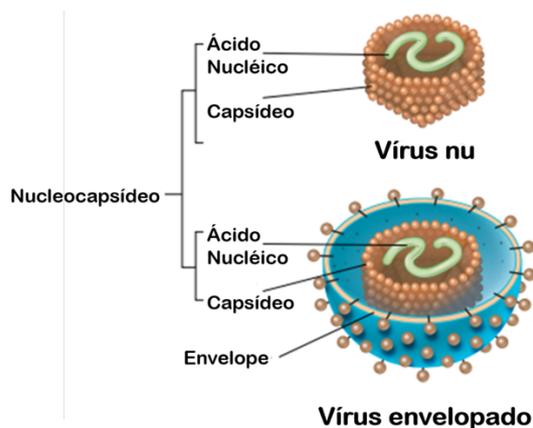
1. INTRODUÇÃO E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1. Virologia e histórico de pandemias virais

Os vírus estabeleceram relações com quase todos os outros organismos vivos na Terra e em todos os níveis de organização biológica: de outros vírus a ecossistemas inteiros. Na maioria dos casos, convivem pacificamente com seus hospedeiros, mas em casos mais relevantes para saúde pública, parasitam seres humanos e induzem doenças e pandemias, como a AIDS e as mais recentes pandemias de gripe aviária e COVID-19, causando grande impacto na saúde, sociedade e economia (MADIGAN et al, 2019).

A palavra “vírus” é derivada da palavra latina “venenum”. Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, infecciosos, cujos genomas consistem em DNA ou RNA. Por não terem estrutura de células e serem completamente dependentes de outras células para se reproduzir, eles não são considerados seres vivos. O genoma viral dirige a sua própria replicação e a síntese de outros componentes virais utilizando os sistemas dentro da célula hospedeira. Sua estrutura básica é composta de dois componentes apenas: algum tipo de ácido nucléico (DNA ou RNA) e um envoltório feito de proteínas, chamado de capsídeo. Ao conjunto dos ácidos nucleicos com o capsídeo chamamos de nucleocapsídeo. Alguns vírus, no entanto, principalmente os que infectam animais, possuem além do nucleocapsídeo um envoltório mais externo de natureza fosfolipídica chamado de envelope. O envelope é derivado da membrana celular do hospedeiro, que se forma na saída do vírus ao final do ciclo de replicação (PELLET et al, 2014) (**Fig. 1**).

FIGURA 1 – Estrutura esquemática de um vírus.



Fonte: Madigan et al. (2019, com adaptações)

Por terem um tamanho muito reduzido, o tamanho dos seus genomas também é bastante limitado e codifica apenas algumas poucas proteínas funcionais (ex.: enzimas importantes para a replicação do vírus) e estruturais (componentes do capsídeo e envelope), dependendo em grande parte das enzimas e do metabolismo do hospedeiro (MADIGAN et al, 2019).

Nos últimos 40 anos ocorreram diversas pandemias e epidemias causadas por vírus de interesse global. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) em 1981, Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavirus (SARS-CoV-1) em 2002, vírus influenza A subtipo H1N1 (A/H1N1) em 2009, Síndrome Respiratória do Médio Oriente Coronavirus (MERS-CoV) em 2012, vírus Ebola (2013) e, por último, a que estamos vivenciando a Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2 (SARS-CoV2) (2019-atual) (ROYCHOUDHURY et al, 2020). Cada uma dessas doenças tem impacto socioeconômico global, entre eles o aumento do desemprego, inflação e recessão econômica. De acordo com a OMS, ao final de 2021, havia uma estimativa de 38,4 milhões de pessoas vivendo com HIV no mundo, sendo dois terços (25,6 milhões) somente na Região Africana da OMS. Os dados apontam 650.000 óbitos de causas relacionadas ao HIV, com 1,5 milhão de novos casos (OMS, 2022a). Já a epidemia de SARS-CoV afetou cerca de 8.098 pessoas, resultando em 774 mortes até fevereiro de 2003. A pandemia de gripe H1N1 de 2009 também teve consequências de longo alcance na saúde global, que impactou mais de 214 países e causou mais de 18.449 mortes. A doença viral Ebola foi uma das maiores do gênero na história, o que resultou em uma enorme ameaça à saúde pública com impacto social e econômico em grande escala nos países africanos afetados. De acordo com a OMS, o Ebola foi a doença com maior mortalidade entre as doenças virais emergentes das últimas décadas, chegando a taxa de mortalidade em torno de 50% (OMS, 2021a).

1.2. SARS-CoV-2 e COVID-19

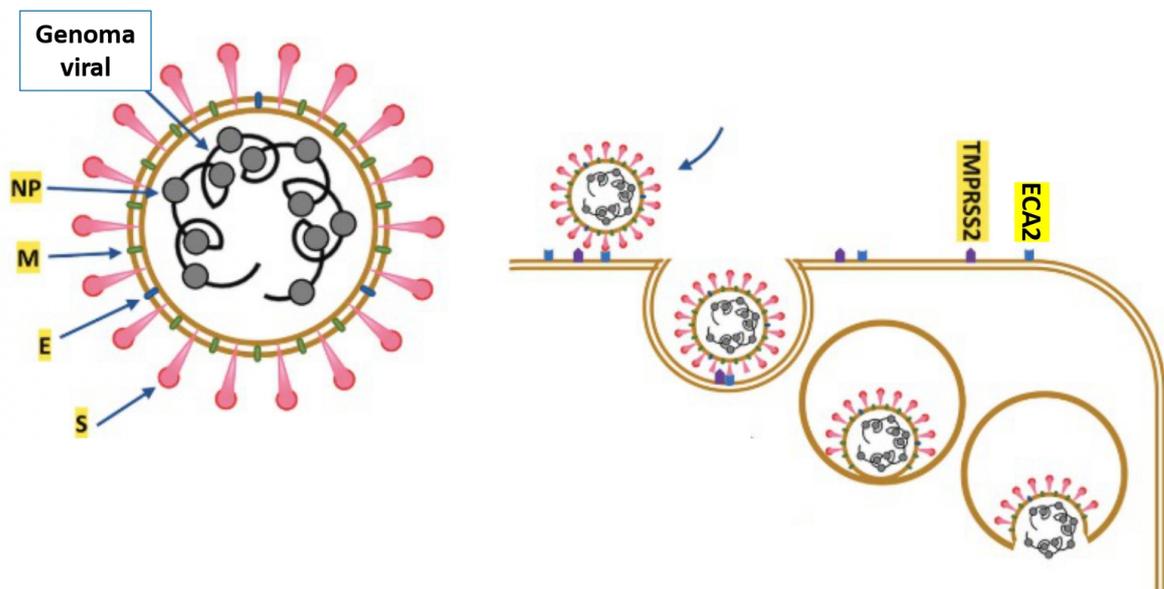
Passadas as pandemias supracitadas, um novo coronavírus, o agente etiológico da síndrome respiratória aguda grave, SARS-CoV-2, foi descoberto em dezembro de 2019 em Wuhan, China, e uma epidemia mundial de coronavírus 2019 (COVID-19) se espalhou desde então. Dados publicados em maio de 2022 pela OMS apontam para mais de 500 milhões de casos confirmados e mais de seis milhões de mortes relatadas globalmente (OMS, 2022b).

O vírus denominado de Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo Coronavírus-2 (SARS-CoV-2) pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (OMS, 2021b; VIROLOGICAL, 2020) pertence a família *Coronaviridae*. Outros dois vírus pertencentes a

essa família também já foram agentes de 2 outras epidemias no início do século XXI, a *Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV)* e *Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)* (CUI et al, 2019).

Os coronavírus são vírus arredondados e envelopados com aproximadamente 80 a 220 nm de diâmetro que contêm um genoma de RNA de fita simples cercado por uma membrana extracelular contendo um invólucro de glicoproteínas, denominadas *spikes* (proteína S). Acredita-se que os morcegos sejam um reservatório natural para SARS-CoV-2, mas tem sido sugerido que os humanos foram infectados com SARS-CoV-2 por meio de um hospedeiro intermediário, como o pangolim (WIERSINGA et al, 2020). O termo corona em latim, advém de coroa, e foi dado a esses vírus devido a estrutura semelhante a uma coroa usando microscopia eletrônica (POLLARD et al, 2022; WANG et al, 2020). Quatro proteínas estruturais principais compõem o SARS-CoV-2 (M, E, N e S). A proteínas virais S são compostas de 2 subunidades S1 (de superfície) e S2 (transmembrana). O vírus liga-se na célula hospedeira através da ligação da proteína S com o receptor ECA2, expressada em células endoteliais, epitélio tubular renal e vários outros órgãos. ECA2 é uma metalocarboxipeptidase transmembrana Tipo I, com homologia à ECA, apresentando-se em vários tipos de células, como células endoteliais, pneumócitos-2 nos pulmões e enterócitos (FORCHETTE et al, 2021). Somente após esta ligação com a ECA2, o vírus invade a célula hospedeira, facilitada por uma enzima denominada Serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2), que cliva as proteínas S do envelope viral e é altamente expressa na superfície de células pulmonares humanas. (NAKAMURA et al, 2022) **(Fig. 2)**. O SARS-CoV-2 compartilha claramente semelhanças com o SARS-CoV no padrão geral de invasão e especificidade do receptor. Além disso, também foram relatadas evidências de transmissão de órgão para órgão de SARS-CoV-2 com base na presença ou ausência do receptor ECA2. Portanto, além do sistema respiratório, o vírus pode infectar outros órgãos, incluindo os sistemas cardiovascular, gastrointestinal, nervoso, renal e reprodutivo (ROYCHOUDHURY et al, 2020).

FIGURA 2 – Estrutura esquemática do SARS-CoV-2 e invasão da célula humana, mediada pelo receptor ECA2 e TMPRSS2. O vírus liga-se na célula hospedeira através da ligação da proteína S com o receptor ECA2. Após esta ligação, ocorre a invasão da célula hospedeira, facilitada por uma enzima denominada Serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2), que cliva as proteínas S do envelope viral.



Fonte: NAKAMURA et al. (2022, adaptada).

No Brasil, o primeiro caso da COVID-19 foi relatado em 26 de fevereiro de 2020. Logo, o número de casos do país aumentou rapidamente. O país já enfrentou 3 ondas de infecção pela COVID-19, causadas pelas variantes virais P.1, gama e, por último, a ômicron. De acordo com boletim de agosto de 2022, o Brasil já registra 34.066.000 casos acumulados de COVID-19, com 680.531 mortes por coronavírus (Brasil. Ministério da Saúde, 2022). Já no Ceará, no período deste estudo, em 2021, a variante gama (P.1) foi a mais prevalente no estado. Até 2022, mais de 1,2 milhão de casos de COVID-19 já foram registrados com mais de 26 mil óbitos no Ceará (Brasil. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, 2022).

1.3. Patogênese e espectro clínico da COVID-19

O SARS-CoV-2 é transmitido principalmente por gotículas respiratórias durante o contato próximo com as pessoas. Os portadores assintomáticos e sintomáticos podem transmitir a doença. Evidenciou-se que a transmissão de indivíduos assintomáticos foi estimada em mais da metade de todas as transmissões (JOHANSSON et al, 2021). O tempo médio desde a exposição ao início dos sintomas é de 5 dias, e 97,5% das pessoas que desenvolvem sintomas o fazem em média em 11,5 dias (WIERSINGA et al, 2020).

Após penetrar nas células humanas, o paciente infectado pelo SARS-CoV-2 pode desenvolver um espectro clínico variável da COVID-19, desde casos assintomáticos e infecção respiratória superior à pneumonia grave associada à Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (GUAN et al, 2020). Assim como o SARS-CoV-1, o principal alvo do SARS-CoV-2 é o trato respiratório, levando a sinais clínicos típicos, incluindo febre, tosse seca, fadiga e dispnéia. Entretanto, embora o sistema respiratório seja o principal local afetado, a infecção por esse vírus também provou ser uma grande ameaça para outros órgãos vitais, especialmente para aqueles com alta expressão do receptor ECA2, podendo o indivíduo acometido pela doença desenvolver disfunção de outros órgãos.

1.3.1. Sistema respiratório

A maioria dos pacientes sintomáticos desenvolve sintomas leves de gripe, como tosse, febre e dificuldade em respirar, enquanto outros podem desenvolver lesão pulmonar grave juntamente com SDRA. SARS-CoV-2 induz pneumonia em pacientes com gravidade leve a moderada. A invasão viral é seguida por respostas inflamatórias exarcebadas e “tempestades de citocinas” que afetam as células hospedeiras. Nos estágios mais avançados da infecção, quando a replicação viral acelera, a integridade da barreira epitelial-endotelial é comprometida. Infiltrados inflamatórios mononucleares intersticiais e edema desenvolvem-se e aparecem como opacidades em vidro fosco na TC. Segue-se edema pulmonar preenchendo os espaços alveolares com formação de membrana hialina, compatível com SDRA em fase inicial, podendo culminar com necessidade de ventilação não invasiva ou ventilação mecânica (ROYCHOUDHURY et al, 2020). A ruptura da barreira endotelial e a difusão de oxigênio alvéolo-capilar prejudicada são características da COVID-19 severa (WIERSINGA et al, 2020). Mais de 75% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 necessitam de oxigenoterapia suplementar. Para pacientes que não respondem à oxigenoterapia convencional,

pode-se administrar oxigênio em cânula nasal de alto fluxo aquecido ou, por último, intubação com ventilação mecânica.

1.3.2. Sistema cardiovascular

O alto risco de complicações cardiovasculares em pacientes infectados com SARS-CoV-2 pode ser devido ao aumento da liberação de citocinas no corpo, o que acaba levando a respostas inflamatórias. Pacientes com COVID-19 também apresentam risco aumentado de crise vascular, o que pode ser explicado pela ligação da proteína S e da ECA2. ECA2 converte angiotensina II em angiotensina[1–7], protegendo a função das células endoteliais e prevenção da aterosclerose que pode ser causada por coágulos sanguíneos. Quando a ECA2 está ligada à proteína S viral, a função protetora da ECA2 é inibida, levando à oclusão vascular em pacientes com COVID-19 (FORCHETTE et al, 2021). Além disso, o COVID-19 invade os cardiomiócitos diretamente, causando danos e miocardite viral. Os pacientes podem apresentar taquicardia persistente, hipotensão assintomática e bradicardia (TAJBAKHSI et al, 2020). Pacientes com doença cardiovascular (DCV) e COVID-19, desenvolverão sintomas graves e estão em maior risco de morte (GUAN et al, 2020). Diversos estudos evidenciam que a lesão miocárdica é prevalente entre pacientes hospitalizados com COVID-19, elevando os níveis de troponina (LALA et al, 2020). Também foi demonstrado que pacientes que desenvolveram lesão miocárdica aguda pelo COVID-19 eram mais velhos, com maior prevalência de DCV preexistente e mais propensos a exigir admissão na UTI (WEI et al, 2020).

1.3.3. Sistema nervoso

Embora a apresentação mais comum e importante do COVID-19 seja uma doença respiratória, os relatos de manifestações do sistema nervoso central (SNC) estão cada vez mais frequentes. Estes sintomas podem ser uma combinação de sintomas não específicos do SNC, complicações de doenças sistêmicas ou efeitos da infecção viral direta com inflamação do sistema nervoso e da vasculatura. Um amplo espectro de manifestações do SNC, incluindo cefaleia, consciência prejudicada, delírio, perda de olfato e paladar (anosmia e ageusia, respectivamente), encefalite, convulsões, acidente vascular cerebral, mielite, encefalopatia, hipoxemia silenciosa, mioclonia generalizada, síndrome neuroléptica maligna foram relatada em pacientes com COVID-19 (DIVANI et al, 2020).

1.3.4. Sistema renal

Complicações renais também são comuns na patogênese da maioria dessas infecções virais. O envolvimento renal em pacientes por COVID-19 é comum e pode variar desde a presença de proteinúria e hematúria até lesão renal aguda (LRA) que requer terapia de substituição renal (diálise). Os motivos que levam a disfunção renal na COVID-19 pode ser multifatorial, tanto pela infecção direta viral, pois o SARS-CoV-2 pode exibir tropismo viral e afetar diretamente o rim, quanto devido a disfunção endotelial, a coagulopatia e a ativação do complemento que levam a LRA em alguns pacientes com COVID-19 (NADIM et al, 2020). Um estudo observacional com quase 4000 pacientes, evidenciou que LRA ocorreu em 46% dos pacientes e, destes, 19% requereu diálise (CHAN et al, 2021). Outro estudo demonstrou que até 56% dos pacientes com COVID-19 desenvolveram LRA e os fatores de risco para piores desfechos renais eram homens, de raça negra, com idade maior que 50 anos (NEUGARTEN et al, 2020).

1.3.5. Sistema gastrointestinal

Uma pequena porcentagem de pacientes apresenta também sintomas gastrointestinais, sendo os mais comuns anorexia, diarreia, náusea e vômito. Curiosamente, a presença de RNA viral nas fezes também é comum, e os testes fecais podem ser positivos mesmo após amostras respiratórias negativas. A distribuição dos receptores da enzima conversora de angiotensina tipo 2 em vários órgãos do corpo fornece uma possível explicação para o mecanismo dos sintomas digestivos (GALANOPOULOS et al, 2020). Descrito pela primeira vez nas primeiras publicações chinesas sobre COVID-19, ficou evidente que pacientes com COVID-19 leve apresentavam alterações na aspartato aminotransferase (AST)/alanina aminotransferase (ALT) 18,2/19,8%, respectivamente, e pacientes graves manifestavam alterações de 39,4/28,1% nestas transaminases (GUAN et al, 2020). Outras revisões também destacaram alterações nas enzimas hepáticas e bilirrubina em pacientes com COVID-19, observando que essas manifestações podem ser multifatoriais, incluindo medicamentos, doença hepática prévia e até lesão viral direta (KOVALIC et al, 2020).

1.4. Antihipertensivos

Neste tópico, será abordado o tratamento da hipertensão arterial sistêmica (HAS), com foco nas medicações disponíveis no Brasil. Adiante trataremos da HAS e sua associação com a COVID-19.

De acordo com as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020 (BARROSO et al, 2020), existem pelo menos 9 classes de drogas disponíveis para uso clínico em nosso país **(Fig.3)**.

1.4.1. Diuréticos

Eles podem ser subdivididos em: tiazídicos, de alça ou poupadores de potássio. O mecanismo de ação anti-hipertensiva, baseia-se na natriurese com redução do volume circulante e do volume extracelular, reduzindo, portanto a pressão arterial. Essas drogas inibem um transportador de cloreto de sódio-potássio na superfície apical de células espessas do membro ascendente ao longo da alça de Henle. Este transportador reabsorve (direta e indiretamente) até 25% do sal filtrado; seu bloqueio é responsável pela maioria dos efeitos natriuréticos dos diuréticos de alça (ELISSON et al, 2017). Os efeitos colaterais em geral são dose-dependente e incluem fraqueza muscular, espasmos musculares, mas também podem surgir arritmias cardíacas em decorrência da hipopotassemia e hipomagnesemia. Podem levar os pacientes a um estado de resistência insulínica, além de aumentar o acúmulo de ácido úrico, podendo precipitar crises de gota. Os diuréticos de alça são hoje um dos pilares dos tratamentos para insuficiência cardíaca (FELKER et al, 2020).

Exemplos desse tipo de medicação: hidroclorotiazida, indapamida, furosemida, espironolactona etc.

1.4.2. Bloqueadores dos Canais de Cálcio

Esses medicamentos agem bloqueando os canais de cálcio na membrana das células musculares lisas das arteríolas, reduzindo a disponibilidade de cálcio no interior das células dificultando a contração muscular e, conseqüentemente, diminui a resistência vascular sistêmica (RVS) por vasodilatação, melhorando os níveis pressóricos. São classificados em 2 subtipos: di-hidropiridínicos e não di-hidropiridínicos. A diferença está no efeito predominante, enquanto os di-hidropiridínicos agem mais na redução da RVS os não di-hidropiridínicos exercem seu efeito reduzindo a frequência cardíaca mais do que RVS (LAURENT et al, 2017).

São consideradas drogas de segunda opção, após inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), no tratamento da HAS. Como efeitos colaterais, podem estar presentes cefaleia, edema maleolar, tonturas e rubor facial.

Exemplos desse tipo de medicação: anlodipino, nifedipino, verapamil etc.

1.4.3. Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA)

A ação principal dessa classe de drogas baseia-se na inibição da conversão da angiotensina I em angiotensina II (vasoconstritora), catalisada pela enzima conversora de angiotensina I. Além disso, há inibição da degradação da bradicinina (efeito vasodilatador). Os inibidores da ECA permanecem associados à tosse, a um risco muito baixo de angioedema e pode haver hipercalemia em pacientes hipertensos com declínio da função renal (MESSERLI et al, 2018). Muitas vezes são drogas de primeira linha no tratamento da HAS, pelo seu efeito benéfico no remodelamento cardíaco.

Exemplos desse tipo de medicação: Captopril, enalapril e ramipril.

1.4.4. Bloqueadores do Receptor de Angiotensina II (BRA)

Antagonizam as ações da angiotensina II (vasoconstrição, proliferação celular e liberação da aldosterona), através do bloqueio direto do receptor AT1. Assim como os IECA, são drogas de primeira linha no tratamento das HAS. Tanto IECA quanto BRA tem benefícios em pacientes com doença renal crônica, devido a redução da microalbuminúria (CHEN et al, 2019).

Exemplos desse tipo de medicação: Losartana, Valsartana e Olmesartana.

1.4.5. Betabloqueadores

São drogas que agem reduzindo a frequência cardíaca e o débito cardíaco, a secreção de renina, portanto reduzindo a pressão arterial e a quantidade de catecolaminas nas sinapses nervosas. Podem ser diferenciados em 3 categorias: 1) não-seletivos, ao bloquear receptores B1 adrenérgicos no miocárdico quanto B2 da musculatura lisa dos pulmões; 2) cardiosseletivos, bloqueiam especialmente os receptores adrenérgicos B1 do coração; 3) ação vasodilatadora direta, ao bloquear o receptor alfa1 dos vasos e estimular a produção de óxido nítrico. Como

efeitos colaterais, destaca-se: broncoespasmo, bradicardia, distúrbios da condução atrioventricular, vasoconstrição periférica etc. Eles continuam sendo os medicamentos de primeira escolha nas recomendações das respectivas sociedades médicas para insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana e fibrilação atrial, bem como na hipertensão complicada com insuficiência cardíaca, angina pectoris ou infarto do miocárdio prévio (DÉZSi et al, 2017).

Exemplos desse tipo de medicação: propranolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol.

1.4.6. Simpatolíticos de ação central

São alfa-agonistas de ação central que agem por estímulo ao receptor alfa₂, levando a diminuição da atividade simpática e do reflexo dos barorreceptores, o que contribui para a bradicardia relativa e a hipotensão em ortostase. São drogas de primeira escolha na hipertensão gestacional. A hipertensão crônica na gravidez está associada a uma série de desfechos adversos que incluem pré-eclâmpsia, cesariana, acidentes vasculares cerebrais e restrição do crescimento fetal (BATTARBEE et al, 2020).

São representantes desse grupo: metildopa, clonidina e o inibidor dos receptores imidazolínicos rilmenidina.

Entre os efeitos colaterais destas drogas, estão: sonolência, sedação, boca seca, hipotensão postural. Há também relatos de doenças auto-imunes desencadeadas pela metildopa.

1.4.7. Alfabloqueadores

Agem como antagonistas competitivos dos receptores alfa-1 pós-sinápticos, reduzindo a RVS sem mudanças no débito cardíaco. Tem sua ação maior quando paciente encontra-se em ortostase e, por esse motivo, podem levar a hipotensão ortostática, sendo um efeito colateral bem descrito. Tem benefício comprovado em pacientes hipertensos com hiperplasia prostática benigna, uma vez que relaxam o assoalho prostático, favorecendo o esvaziamento da bexiga (ZITOUN et al, 2020).

Exemplos desse tipo de medicação: doxazosina, prozosin.

1.4.8. Vasodilatadores diretos

Atuam diretamente relaxando a musculatura lisa arterial, reduzindo a RVS. Como efeito colateral, pode-se incluir: cefaleia, rubor facial e taquicardia reflexa. São drogas que, por terem

rápido efeito, são utilizadas em crises hipertensivas, especialmente em gestantes (WATSON et al, 2018).

Exemplos desse tipo de medicação: hidralazina e minoxidil.

1.4.9. Inibidores Diretos da Renina

Agem promovendo a inibição direta da ação da renina com a consequente diminuição da formação de angiotensina II. O único representante deste grupo é o alisquireno. Uma metanálise avaliou os efeitos dessa medicação e, apesar do efeito redutor superior em reduzir a pressão arterial, o alisquireno não é recomendado como tratamento de primeira linha em pacientes hipertensos, pois não reduz a mortalidade e os principais desfechos cardiovasculares. A inibição dupla do sistema renina-angiotensina-aldosterona com alisquireno deve ser evitada em pacientes com diabetes, enquanto o uso de monoterapia com alisquireno continua a ser investigado (BJERRE et al, 2019).

Como efeito colateral, podemos citar: rash cutâneo e tosse.

FIGURA 3 – Lista com as classes de medicações anti-hipertensivas disponíveis no Brasil

Classe	Classe e Medicamento	Dose diária habitual (mg)	Freq.*	Comentários e recomendações
Diuréticos tiazídicos e similares	Hidroclorotiazida	25-50	1	Doses mais elevadas dos tiazídicos e similares aumentam o efeito diurético sem adicionar ação anti-hipertensiva.
	Clortalidona	12,5-25	1	
	Indapamida	1,5	1	
Diuréticos de alça	Furosemida	20-240	1-3	Utilizada em insuficiência renal crônica (IRC), insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e estados de retenção de líquidos (edema).
	Bumetanida	1-4	1-3	
Diuréticos poupadores de potássio	Espironolactona	25-100	1-2	Pode provocar hiperpotassemia, particularmente na IRC e quando associada a inibidores da ECA ou BRA.
	Amilorida	2,5-5	1	Disponível unicamente associada à hidroclorotiazida ou à clortalidona.
Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) di-hidropiridínicos	Anlodipino	2,5-10	1	Evite o uso em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Pode provocar edema de membros inferiores relacionado com a dose utilizada.
	Felodipino	2,5-10	1	
	Nifedipino	10-60	1-3	
	Nitrendipino	10-30	1	
	Manidipino	10-30	1	
	Lacidipino	2-6	1	
	Lercanidipino	10-20	1	
Bloqueadores dos canais de cálcio (BCC) não di-hidropiridínicos	Verapamila	120-360	1-2	Evite o uso em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. Evite a associação com betabloqueadores e em pacientes com bradicardia.
	Diltiazem	80-240	1-2	
Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)	Captoprila	25-150	2-3	Evite o uso em mulheres em idade fértil, pois há grande risco de malformações fetais e outras complicações na gestação. Contraindicada em associação a outros inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, exceto espironolactona na ICC. Risco de hiperpotassemia em pacientes com insuficiência renal ou que estejam recebendo suplementação de potássio.
	Enalaprila	5-40	1-2	
	Benazeprila	10-40	1-2	
	Lisinopril	10-40	1	
	Fosinopril	10-40	1	
	Ramipril	2,5-20	1-2	
	Perindopril	2,5-10	1	
Bloqueadores dos receptores AT1 da Angiotensina II (BRA)	Losartana	50-100	1-2	Mesmas recomendações feitas aos IECA.
	Valsartana	80-320	1	
	Irbesartana	150-300	1	
	Candesartana	8-32	1	
	Olmesartana	20-40	1	
	Telmisartana	20-80	1	
Betabloqueadores (BB) não cardioseletivos	Propranolol	80-320	2-3	A retirada abrupta dos BB deve ser evitada, pois pode provocar taquicardia reflexa e mal-estar.
	Nadolol	40-160	1	Possui atividade simpatomimética intrínseca que proporciona menor bradicardia.
	Pindolol	10-60	1	
Betabloqueadores cardioseletivos	Atenolol	50-100	1-2	Ação vasodilatadora via óxido nítrico. Efeito alfabloqueador produz menor bradicardia.
	Metoprolol	50-200	1	
	Bisoprolol	5-20	1	
	Nebivolol	2,5-10	1	
	Carvedilol	12,5-50	1-2	
Simpatolíticos de ação central	Metildopa	500-2.000	2	A retirada abrupta da clonidina pode provocar hipertensão rebote (crise hipertensiva) por liberação de catecolaminas na terminação sináptica.
	Clonidina	0,2-0,9	2	
	Rilmenidina	1-2	1-2	
Alfabloqueadores	Prazosina	1-20	2-3	Iniciar com dose baixa antes de deitar-se, pois pode provocar hipotensão ortostática. Aumentar progressivamente a cada 2 dias. Há outros alfabloqueadores no mercado indicados exclusivamente para a hipertrofia benigna de próstata (tansulosina, alfuzosina, silodosina).
	Doxazosina	1-16	1	
Vasodilatadores diretos	Hidralazina	50-200	2-3	Pode provocar retenção de sódio e água, hipervolemia e taquicardia reflexa. Deve ser usada em associação com diuréticos de alça. Síndrome lupus-like em dose alta.

Inibidores diretos de renina	Alisquireno	150-300	1	Mesmas recomendações feitas aos IECA e BRA.
------------------------------	-------------	---------	---	---

Fonte: BARROSO et al (2020)

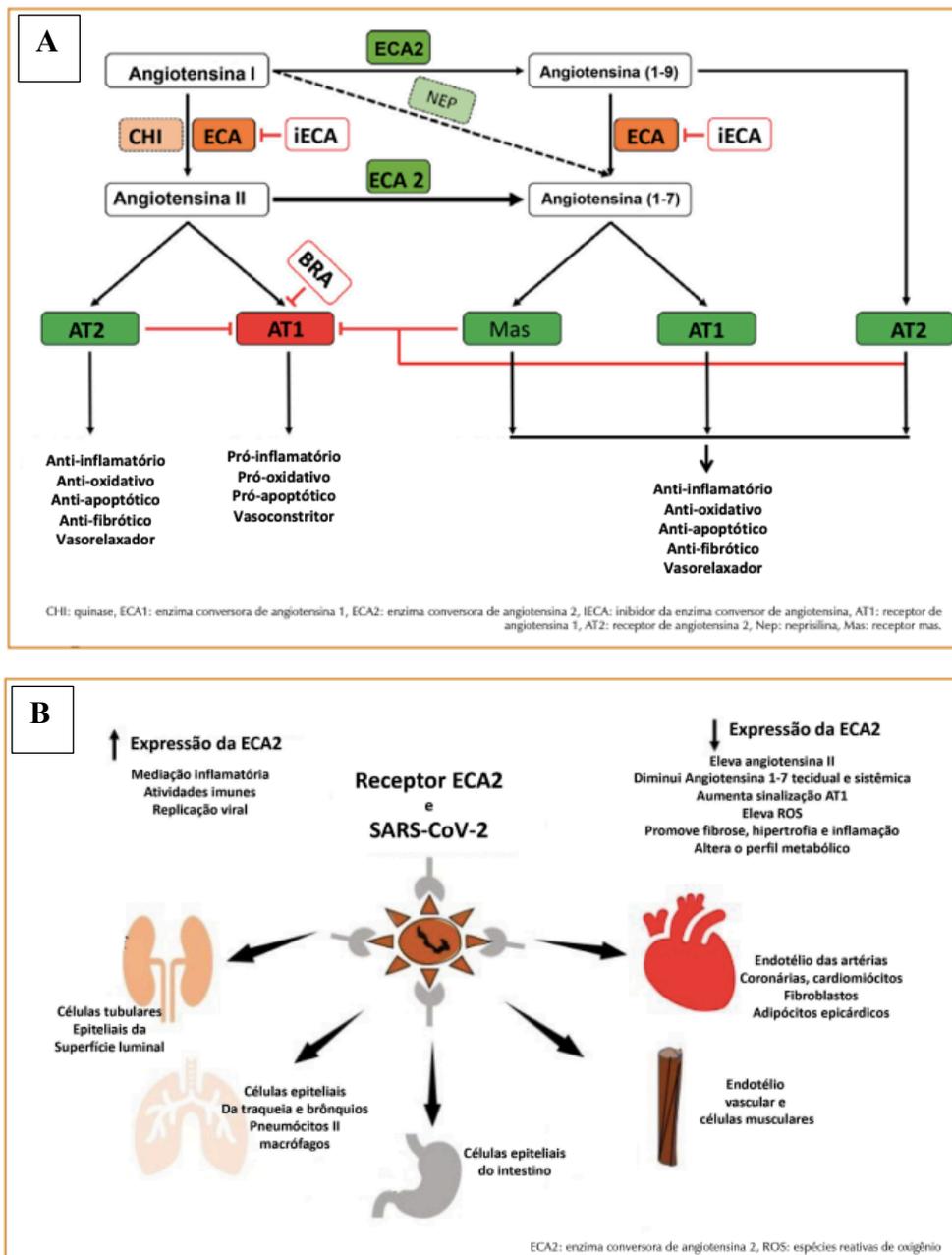
1.5. COVID-19 e comorbidades associadas

Muitas comorbidades estão associadas a um curso mais grave da doença e piores desfechos clínicos, como diabetes, doenças cardiovasculares e hipertensão (GUO et al, 2020). Relatos de casos iniciais na China indicaram que a HAS foi a condição mais frequente entre os pacientes diagnosticados com COVID-19, com uma porcentagem variando de 15 a 30% (GUAN et al, 2020; ZHANG et al, 2020). Dado que a hipertensão é frequentemente tratada com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), e a descoberta de que o SARS-CoV-2 se liga à ECA2 no pulmão para entrar nas células respiratórias (YAN et al, 2020), ainda não está claro se esses agentes podem ser benéficos ou realmente prejudiciais em pacientes hospitalizados com COVID-19. A proteína *spike* viral (S) do SARS-CoV-2 se liga à ECA2 como um receptor celular de maneira semelhante ao SARS-CoV-1 (HOFFMANN et al, 2020). É importante ressaltar que o SARS-CoV-2 é mais patogênico, pelo menos em parte devido à sua afinidade de ligação à ECA2 de 10 a 20 vezes maior. Por sua vez, a ECA2 é um homólogo da ECA e desempenha um papel fundamental no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), envolvendo regulação da pressão arterial e homeostase eletrolítica.

Estudos anteriores em animais mostraram um aumento na expressão de ECA2 com o uso de BRA/IECA, o que pode levar a um risco de infecção grave por COVID-19 e complicações (FERRARIO et al, 2005). Por outro lado, o ECA2, por ser um regulador negativo da via renina-angiotensina, que age inibindo os efeitos da angiotensina II, contrarregulando a vasoconstrição, a proliferação celular e a inflamação, tornando-se, de certa forma, favorável para os pacientes (GHEWARE et al, 2022). O uso de IECA/BRA na infecção por COVID-19 permanece um assunto de debate. Embora alguns estudos já tenham demonstrado que a terapia com BRA/IECA não está associada a um risco aumentado de morte hospitalar por COVID-19 (COVINO et al, 2020; ZHONG et al, 2020), mais estudos são necessários para melhor compreender seu papel nos desfechos de COVID-19 em pacientes hospitalizados. Diante do exposto, ECA2 contraria funcionalmente o papel fisiológico da ECA, e os eventuais efeitos da ativação do SRAA dependem do equilíbrio tecidual ECA/ECA2, que determina a disponibilidade de diferentes peptídeos de angiotensina e, conseqüentemente, o equilíbrio entre

pró-inflamatório e pró-fibrótico e vias anti-inflamatórias e anti-fibróticas (BURGONJE et al., 2020) (Fig. 4).

FIGURA 4 - Representação esquemática do Sistema Renina – Angiotensina – Aldosterona (SRAA) e seus efeitos fisiológicos.



Fonte: DO SOCORRO et al (com adaptações, 2021).

A. A mácula densa renal libera renina dentro dos rins ao estímulo do baixo teor de sódio intra-tubular e baixa estimulação nervosa simpática. A renina converte o angiotensinogênio em angiotensina I (Ang I). A Ang I é então convertida em Angiotensina II (Ang II) pela ECA. A Ang II liga-se, por fim, aos receptores de angiotensina tipo 1

(AT1R) na superfície das células, resultando em efeito pró-inflamatório, pró-oxidativo, pró-apoptótico e vasoconstritor. A ECA2, por sua vez, contrarregula esses efeitos, uma vez que degrada a Ang I e Ang II em Ang (1-9) e Ang (1-7), com efeitos anti-inflamatórios, anti-oxidativos, anti-fibróticos e vasodilatadores. Os IECA inibem a ECA e os BRA bloqueiam os receptores AT1, reduzindo a atividade da via ECA/Ang II/AT1 em relação a ECA2, podendo contribuir para os efeitos anti-fibróticos e vasodilatadores. **B.** A elevação da ECA2 em relação a ECA manifesta-se com redução da fibrose, da inflamação e da formação de radicais livres.

1.6. Envolvimento pulmonar na COVID-19 e o papel da radiologia no diagnóstico

1.6.1. Considerações técnicas sobre a tomografia computadorizada

Desde sua introdução em 1971, a TC por raios-X evoluiu rapidamente para uma ferramenta de diagnóstico por imagem de suma importância, formando imagens em corte transversal, sem a superposição de estruturas que ocorre na imagem convencional do tórax, com uma sensibilidade 10 vezes superior (WHITING et al, 2015). A técnica, que revolucionou a imagem médica, vem se tornando cada vez mais disponível, fornecendo uma visão rápida e detalhada dos órgãos e estruturas internas. A TC compreende uma série de imagens de raios-X tiradas de diferentes ângulos ao redor do corpo e usa processamento de computador para criar imagens transversais (cortes) dos vasos sanguíneos e tecidos moles dentro do corpo. As aplicações da TC variam desde diagnosticar distúrbios musculares e ósseos, identificar a localização de um tumor, infecção ou coágulo sanguíneo, orientar procedimentos como cirurgia, biópsia e radioterapia, detectar e monitorar doenças e condições como câncer, doenças cardíacas, nódulos pulmonares e massas hepáticas até detectar lesões internas e hemorragias (SEERAM et al, 2015).

As imagens são adquiridas quando o paciente se move para dentro de um tubo com um scanner em rotação contínua, gerando um grande número de imagens por segundo em um perfil espiral ou helicoidal. Essa quantidade de imagens sobrepostas melhora a resolução espacial tanto na imagem transversal quanto nas reconstruções tridimensionais (SIMPSON et al, 2009). A TC de alta resolução é muito útil para avaliar a arquitetura do pulmão e não envolve o uso de contraste. Adquire cortes finos e não contíguos, entre 1 e 1,5 mm de espessura, revelando parênquima em intervalos de 10 a 15 mm. Isso reduz a dose de radiação em até 90% em comparação com uma tomografia computadorizada helicoidal de volume total. É predominantemente usado para avaliar o parênquima pulmonar para condições como bronquiectasias, doença pulmonar intersticial, enfisema e pneumonias bacterianas ou virais, como a causada pelo SARS-CoV-2 (SEERAM et al, 2018).

1.6.2. Papel da radiologia no diagnóstico da COVID-19

O teste padrão-ouro para o diagnóstico de COVID-19 é a transcrição reversa seguido da reação em cadeia de polimerase em tempo real ou RT-PCR. No entanto, não se trata de um exame disponível em todas as instituições, pode requerer um tempo longo até o resultado final, principalmente nos primórdios da pandemia da COVID-19 com alto número de casos suspeitos de COVID-19, além da limitação de altas taxas de falsos negativos (HOCHHEGGER et al, 2021). Neste contexto, a TC surgiu como opção para agregar ao arsenal diagnóstico na COVID-19, que pode, além de identificar imagens típicas de lesões pelo SARS-CoV-2, quantificar a extensão do parênquima pulmonar acometido. Alguns autores relatam que pode haver um dissociação no diagnóstico da COVID-19, havendo casos em que a TC de tórax apresentam achados sugestivos de COVID-19 em pacientes com testes negativos de RT-PCR. As justificativas para estes casos podem ser baixa carga viral do paciente, coleta imprópria da amostra, variações na tecnologia da detecção do ácido nucleico (FANG et al., 2020).

A COVID-19 geralmente produz um padrão de TC semelhante à pneumonia em organização, com opacidades em vidro fosco periféricas ou nodulares que geralmente são bilaterais e multilobares. Outros achados também podem ser possíveis, incluindo opacidades lineares, curvilíneas ou perilobulares, consolidação, sendo raro o aparecimento de espessamento de parede brônquica, “árvore em brotamento”, linfadenopatias ou derrame pleural que sugerem outras infecções (SIMPSON et al., 2020). Importante ressaltar que à medida que a doença avança em relação ao tempo do início dos sintomas, os achados da TC podem identificar padrões de lesões para cada estágio da COVID-19. Wang et al. descreveram 3 estágios: fase inicial, 0-5 dias; fase intermediária, 6-11 dias; e fase tardia, 12-17 dias. Na fase inicial (0-5 dias), a doença é caracterizada principalmente por opacidades em vidro fosco isoladas ou poucas em conjunto subpleurais. Os autores ressaltaram que 11%-15% dos pacientes podem ter tomografias normais 0-2 dias após o início dos sintomas gripais de COVID-19. Na fase intermediária, as opacidades se tornam mais arredondadas, podendo apresentar extensão e densidade mais significativas e maior número de lesões. Na fase tardia, a TC pode apresentar áreas bilaterais e difusas de “pulmão branco”, secundárias a opacidades em vidro fosco grandes e confluentes de alta densidade, consolidações, broncogramas aéreos e espessamento interlobular. (WANG et al. 2020).

É importante destacar que, embora alguns médicos tenham defendido o uso de TC como adjuvante ou em vez de RT-PCR em locais onde a capacidade de teste é insuficiente, essa estratégia também pode levar a resultados falso-negativos, especialmente em casos suspeitos

iniciais que a TC pode resultar normal ou se estivermos diante de uma população com baixa incidência de COVID-19 (HAMMER et al., 2020).

Devido a grande variação de achados possíveis na TC de Tórax no paciente com COVID-19, a Sociedade Radiológica Norte Americana, em conjunto com a Sociedade de Radiologia torácica e o Colégio Americano de Radiologia, criaram um documento que classifica em 4 categorias os achados na TC, entre elas típica, indeterminada, atípica e negativa para COVID-19, para nortear o diagnóstico radiológico em casos suspeitos de COVID-19, buscando atingir laudos mais fidedignos e com menores chances de variabilidade entre os radiologistas (SIMPSON et al, 2020). Conforme exposto e visando menores chances de erros de subjetividade, a utilização de softwares de inteligência artificial em radiologia surgiu como opção, especialmente no contexto da COVID-19, devido ao exponencial número de casos desta condição.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo primário

- Avaliar se a terapia com IECA/BRA apresenta-se como um fator de risco a piores desfechos respiratórios relacionados à COVID-19 em pacientes hospitalizados.

2.2. Objetivos secundários

- Traçar o perfil sociodemográfico dos pacientes que se internaram por COVID-19 no Hospital Geral de Fortaleza em 2021, que foram incluídos no estudo.
- Quantificar (%) o acometimento pulmonar dos pacientes com COVID-19 através de um software de inteligência artificial (CAD4COVID-CT/Thirona™) e sua associação com desfechos clínicos.
- Propor um valor de corte de percentual de acometimento pulmonar, que represente um maior risco de complicações respiratórias e menor sobrevida em 60 dias, dos pacientes que realizaram TC tórax em até 48h da admissão hospitalar.
- Investigar se o uso da terapia com IECA/BRA é um fator de risco para óbito e necessidade de intubação e ventilação mecânica entre os pacientes com COVID-19.
- Determinar as variáveis que influenciam no risco de óbito e intubação/ventilação mecânica para pacientes internados com COVID-19.

3. HIPÓTESES

A terapia anti-hipertensiva com IECA/BRA promove uma desregulação no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), podendo levar os pacientes hipertensos usuários de IECA/BRA a maior gravidade na COVID-19, com piores desfechos clínicos e maior área pulmonar afetada pelo SARS-CoV-2.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Desenho do estudo e seleção dos pacientes

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, que seguiu as recomendações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) analisando pacientes diagnosticados com COVID-19 recém-internados no Hospital Geral de Fortaleza (HGF), no período de Março a Outubro de 2021 (VON ELM et al, 2008). Os pacientes com história clínica suspeita para COVID-19, incluindo sintomas respiratórios agudos (tosse, coriza, obstrução nasal, dispnéia), eram testados para COVID-19 na admissão hospitalar utilizando o teste de RT-PCR com amostras de swab nasofaríngeo e orofaríngeo.

Os critérios de inclusão do estudo foram idade ≥ 18 anos, ambos os sexos, e diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR. Os critérios de exclusão foram pacientes com prontuários incompletos ou sem imagens de tomografia de tórax em até 48 horas da admissão hospitalar. Os dados dos pacientes foram analisados de acordo com 3 grupos: hipertensos usuários de IECA/BRA, hipertensos usuários de outras classes de anti-hipertensivos e não hipertensos. A classificação em grupos era feita de acordo com o uso das medicações prévias ao internamento, não considerando a introdução de medicações após admissão hospitalar. Após o recrutamento dos participantes que respeitavam os critérios de inclusão do estudo, estes foram dispostos em uma lista, e uma randomização simples foi realizada utilizando o website www.random.org. De todos os pacientes internados, 623 foram sorteados para análise de prontuário. Dados sociodemográficos e clínicos foram coletados, bem como as imagens de TC de tórax foram analisadas digitalmente usando o software CAD4COVID-CT (Thirona™, 2020, Holanda), que quantifica a porcentagem de danos pulmonares relacionados ao COVID-19, usando inteligência artificial. As características clínicas incluíram comorbidades e terapias de tratamento, sintomas e tempo desde o início da doença até a admissão, tempo de internação, alta hospitalar ou óbito. Todas as informações foram coletadas do prontuário por pesquisadores treinados.

4.2. Local do Estudo

O HGF é um dos principais hospitais públicos de Fortaleza, Ceará - Brasil. Está situado na cidade de Fortaleza, a 5ª maior cidade do Brasil, com população superior a 2,7 milhões de habitantes. No período do estudo, em 2021, a variante gama (P.1) foi a mais prevalente no

estado do Ceará. Até 2022, mais de 1,2 milhão de casos de COVID-19 já foram registrados com mais de 26 mil óbitos no Ceará.

Durante a pandemia, o HGF se tornou um dos centros de referência para pacientes com diagnóstico de COVID-19. Foram realizados mais de 2.000 internamentos durante o ano de 2021. O hospital dispunha, em seu prédio principal, 6 enfermarias com 35 leitos cada, totalizando 210 leitos. Com relação aos leitos de UTI, havia 4 UTIs destinadas apenas ao tratamento de pacientes com COVID-19, totalizando 67 leitos de UTI. Além do prédio principal, foram montadas tendas anexas ao hospital para triagem de pacientes com sintomas respiratórios, com capacidade para manter o internamento breve de até 104 pacientes.

O hospital dispunha de uma vasta equipe de médicos especialistas das diversas áreas exclusivamente para os pacientes COVID-19, entre eles: intensivistas, clínicos gerais e cirurgiões. Havia um time de resposta rápida (TRR) composto de médicos para tratar descompensações agudas dos pacientes mais limítrofes, incluindo intubação orotraqueal que era realizada preferencialmente por anestesiólogos altamente treinados para o manejo da via aérea. Além disso, o hospital era um dos locais de testagem da população em geral.

Fora a pandemia, o HGF é o maior hospital do estado do Ceará, voltado para média e alta complexidade, e realiza mais de 2.000 atendimentos/mês. Atualmente é considerado um hospital quaternário, pois realiza transplantes renais, hepáticos e de pâncreas, além de ser referência no atendimento ao acidente vascular cerebral, dispondo de leitos específicos para tal.

4.3. Ética

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética institucional do Hospital Geral de Fortaleza (protocolo nº 4.365.121). O familiar do sujeito foi abordado por um pesquisador que explicou o estudo e o termo de consentimento informado foi assinado em conformidade, à posteriori.

4.4. Obtenção e análise das imagens de Tomografia Computadorizada de Tórax

Todos os pacientes foram submetidos a TC de tórax de rotina dentro de 48 horas da admissão no hospital. Os pacientes eram posicionados na tomografia em decúbito dorsal com os braços elevados acima da cabeça. As TCs de tórax foram obtidas usando um toshiba de 8 canais ou um tomógrafo de 64 canais da Philips (Phillips, NL; Toshiba, JP), que geravam

imagens com corte de 1,5mm. O controle e a prevenção de infecção foram levados em consideração em todos os casos.

A quantificação do parênquima pulmonar por TC foi realizada usando o software CAD4COVID-CT (Thirona™, Nijmegen, Holanda). O CAD4COVID-CT é um pacote de software baseado em inteligência artificial (IA) oferecido gratuitamente durante a pandemia de COVID-19 para auxiliar os profissionais de saúde em suas tarefas diárias. O software quantifica automaticamente a extensão pulmonar da gravidade do COVID-19 a partir de tomografias computadorizadas usando técnicas de aprendizado profundo de última geração. O software de IA identifica as regiões lobares afetadas pela pneumonia por COVID-19 e as quantifica como a porcentagem do volume total do lobo. Todos os dados de TC foram coletados por dois pesquisadores treinados.

4.5. Definição das variáveis do estudo

A idade foi expressa em anos e colhida a partir da data de nascimento registrada em prontuário. O sexo foi definido pelo gênero masculino ou feminino. As variáveis como a presença ou ausência de hipertensão, diabetes, obesidade e doença renal foram extraídas da história clínica admissional registrada no prontuário reportada pelo próprio paciente, bem como as classes de medicações que fazia uso para hipertensão. O uso de ventilação não invasiva foi definida como a utilização de métodos de ventilação que incluísse cateter nasal de alto fluxo, máscara facial acoplada ao BIPAP ou CPAP ou mesmo capacete ELMO. Intubação e ventilação mecânica foi definido como aqueles pacientes que entraram em insuficiência respiratória não responsivos à ventilação não invasiva e submetidos a intubação orotraqueal com suporte de um ventilador mecânico. Óbito definido pela morte do paciente durante o internamento hospitalar.

4.6. Análise estatística

As variáveis categóricas foram expressos em contagem absoluta e as frequências relativas em porcentagem. Para todos os desfechos, foram realizadas análises univariadas por meio do teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher ao considerar as variáveis categóricas de exposição. A distribuição das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e pela avaliação visual do histograma. Os dados normais foram expressos como média \pm desvio padrão e os não normais como mediana e intervalo interquartil. Variáveis contínuas com distribuição normal foram comparadas pelo teste t não pareado para amostras

independentes. Variáveis sem distribuição normal foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney.

Para avaliar a capacidade preditiva de óbito considerando o percentual de acometimento pulmonar, foi construída uma curva ROC, e o melhor ponto de corte foi determinado pelo maior índice de Youden (índice de Youden = sensibilidade + especificidade – 1). Em seguida, o ponto de corte selecionado foi usado para construir os novos grupos, que foram usados para avaliar o comportamento de sobrevivência por meio da análise de Kaplan-Meier para uma chance de sobrevivência de 2 meses. O teste log-rank foi utilizado para avaliar a diferença estatística entre os dois com base nos grupos de corte.

Os desfechos primários foram definidos como óbito e intubação/ventilação mecânica. O desfecho secundário foi definido como percentual de envolvimento pulmonar. Análises independentes foram realizadas para cada um desses resultados. Além disso, análises bi e multivariadas foram aplicadas para comparar cada desfecho e as variáveis de exposição. Portanto, a regressão de Poisson com variância robusta foi aplicada para estimar o risco relativo (para óbito e intubação), razão de prevalência (para percentual de acometimento pulmonar) e seus respectivos intervalos de confiança de 95%. Os testes de Wald foram utilizados para estimar a significância estatística, utilizando o nível de significância de 5%. As premissas para os modelos de Poisson foram avaliadas usando o teste de ajuste de qui-quadrado de Pearson. Em todas as análises multivariadas, nenhuma superdispersão foi detectada. Além disso, para verificar a multicolinearidade, foram utilizados valores de “tolerância” $>0,1$ e “fator de inflação de variância” $<10,0$.

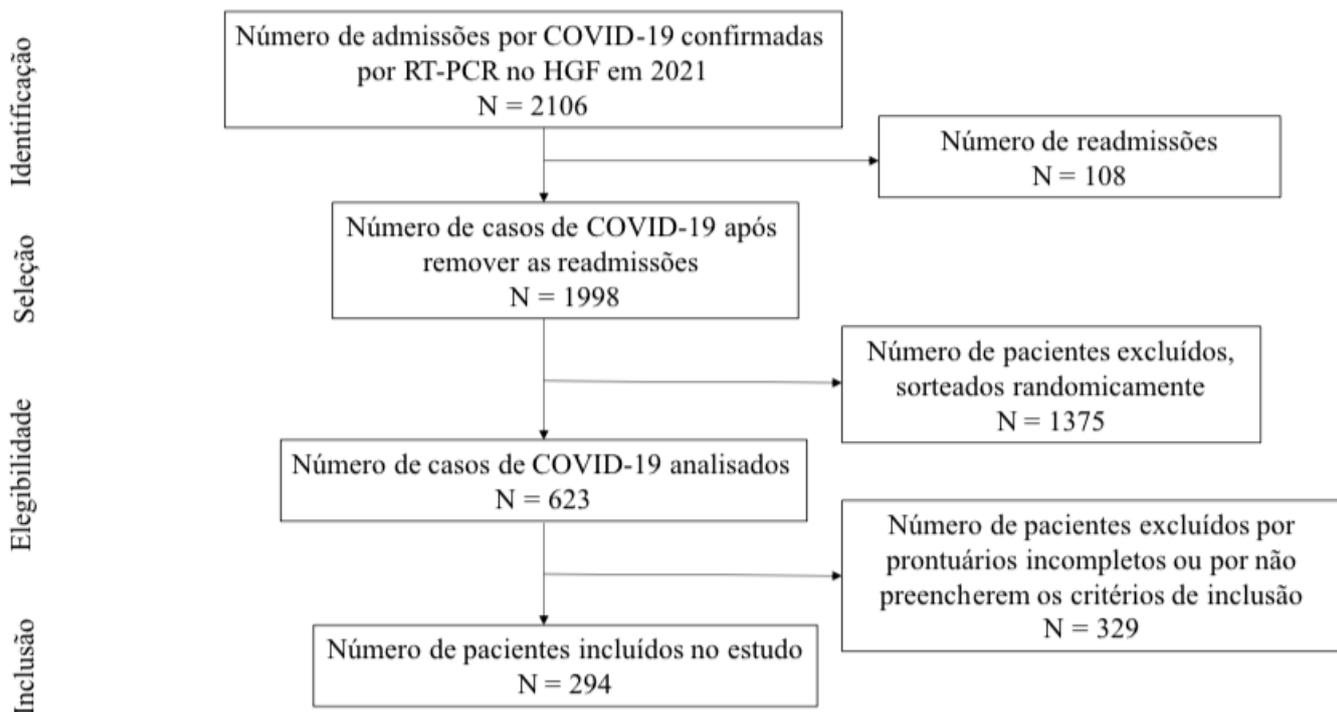
Para todas as análises, a construção do modelo multivariado final utilizou a estratégia “backwards”, considerando, no modelo inicial, apenas aquelas variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ na análise bivariada. A variável independente “uso de anti-hipertensivos” foi definida como exposição primária e foi incluída em todos os modelos multivariados. Como a intubação é uma intervenção humana, este estudo também avaliou o impacto dessa intervenção no desfecho óbito. Portanto, realizamos uma análise de subgrupos adicional, inserindo ou excluindo a intubação do modelo final.

Em todas as análises um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os dados foram analisados usando o software SPSS versão 26.0 para Mac (Armonk, NY: IBM Corp.).

5. RESULTADOS

No período do estudo, houve 2106 admissões no HGF por COVID-19. Destes 108 foram readmitidos dentro do mesmo período, restando 1998 internamentos. Após sorteio randômico simples e exclusão casos com prontuários incompletos ou casos com ausência de imagens de TC, um total de 294 pacientes foram incluídos no estudo (**Fig. 5**).

FIGURA 5 - Fluxograma dos pacientes do estudo admitidos no Hospital Geral de Fortaleza em 2021.



Fonte: própria

5.1 Dados sociodemográficos e clínicos dos pacientes

A idade média dos pacientes incluídos foi de 55,2 anos. Na população estudada, os pacientes do sexo masculino foram mais frequentes (55,4%) do que os do sexo feminino (45,6%). 42 pacientes eram hipertensos em tratamento com IECA/BRA (14,3%), 93 pacientes eram hipertensos usuários de outras classes de anti-hipertensivos (31,6%) e 159 pacientes não hipertensos, com outras comorbidades (**Tab. 1**). Além disso,

81 pacientes (72,4%) eram portadores de diabetes, 29 pacientes tinham obesidade (9,9%) e apenas 7 pacientes tinham doença renal crônica (2,4%). Com relação a evolução clínica dos pacientes, a média de dias hospitalizados foi de $14,46 \pm 13,61$, 138 pacientes (46,9%) necessitaram de ventilação não-invasiva (VNI) e 72 pacientes (24,5%) foram submetidos a intubação orotraqueal e ventilação mecânica (**Tab 2**). Todos os dados foram obtidos através do prontuário eletrônico do paciente no Hospital Geral de Fortaleza (**Fig. 6**).

TABELA 1 – Dados clínicos e sociodemográficos da amostra de pacientes do estudo.

TOTAL = 294	
SEXO	
Masculino - n (%)	160 (54,4)
Feminino - n (%)	134 (45,6)
IDADE (MÉDIA ± DP)	55,29±16,44
ANTIHIPERTENSIVOS	
Nenhum - n (%)	159 (54,1)
IECA/BRA – n (%)	42 (14,3)
Outros - n (%)	93 (31,6)
DIABETES	
Não - n (%)	213 (72,4)
Sim - n (%)	81 (27,6)
OBESIDADE	
Não - n (%)	265 (90,1)
Sim - n (%)	29 (9,9)
DOENÇA RENAL	
Não - n (%)	287 (97,6)
Sim - n (%)	7 (2,4)

TABELA 2 – Evolução clínica dos pacientes do estudo.

TOTAL = 294	
DIAS HOSPITALIZADOS (MÉDIA ± DP)	14,46±13,61
(mediana – QI)	10 (6– 17)
INTUBAÇÃO E VENTILAÇÃO MECÂNICA	
Não - n (%)	222 (75,5)
Sim - n (%)	72 (24,5)
VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA	

Não - n (%)	156 (53,1)
Sim - n (%)	138 (46,9)

FIGURA 6 - Prontuário Eletrônico do Hospital Geral de Fortaleza em 2021.

Fonte: própria

5.2 Estabelecendo o *cut-off* para acometimento pulmonar

Realizou-se o *upload* dos cortes digitalizados das tomografias dentro do software CAD4COVID-CTTM que, então, gerava um relatório quantificando em termos percentuais o parênquima pulmonar afetado pela COVID-19 (Fig. 7).

FIGURA 7 - Relatório de envolvimento pulmonar gerado pelo software CAD4COVID-CT

Fonte: própria

Após quantificar o acometimento pulmonar de todos os pacientes incluídos no estudo, e, na intenção de avaliar o efeito preditivo do envolvimento pulmonar relacionado à COVID-19 (%) ao desfecho óbito, foi construída uma curva ROC e encontrado um ponto de corte de 66% de envolvimento pulmonar (sensibilidade 27% e especificidade 91%). Utilizando esse valor de corte, uma curva de sobrevida foi construída evidenciando que o grupo de pacientes que teve mais de 66% de acometimento pulmonar apresentou menor sobrevida em 60 dias do que os demais pacientes (**Fig. 8 e 9**).

FIGURA 8 – Curva ROC para % de envolvimento pulmonar relacionado à COVID-19 dos pacientes do estudo admitidos no Hospital Geral de Fortaleza em 2021.

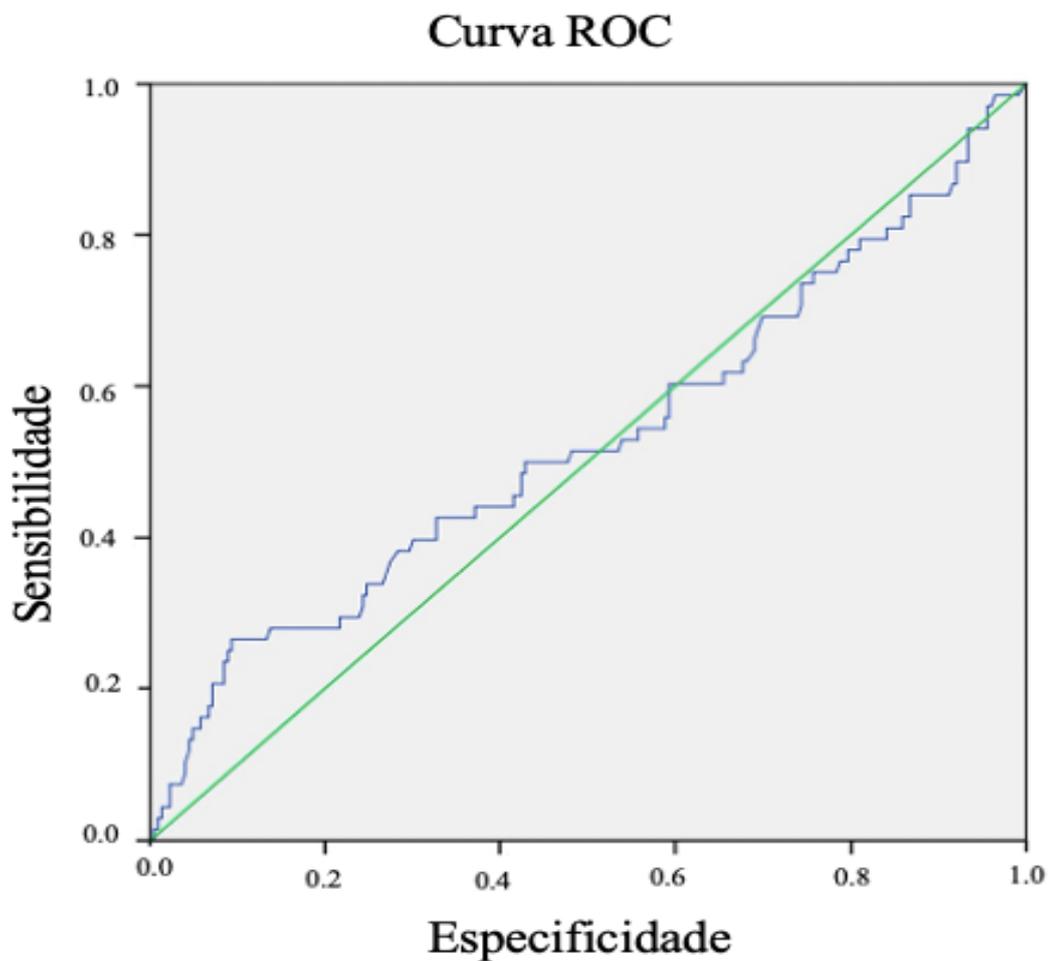
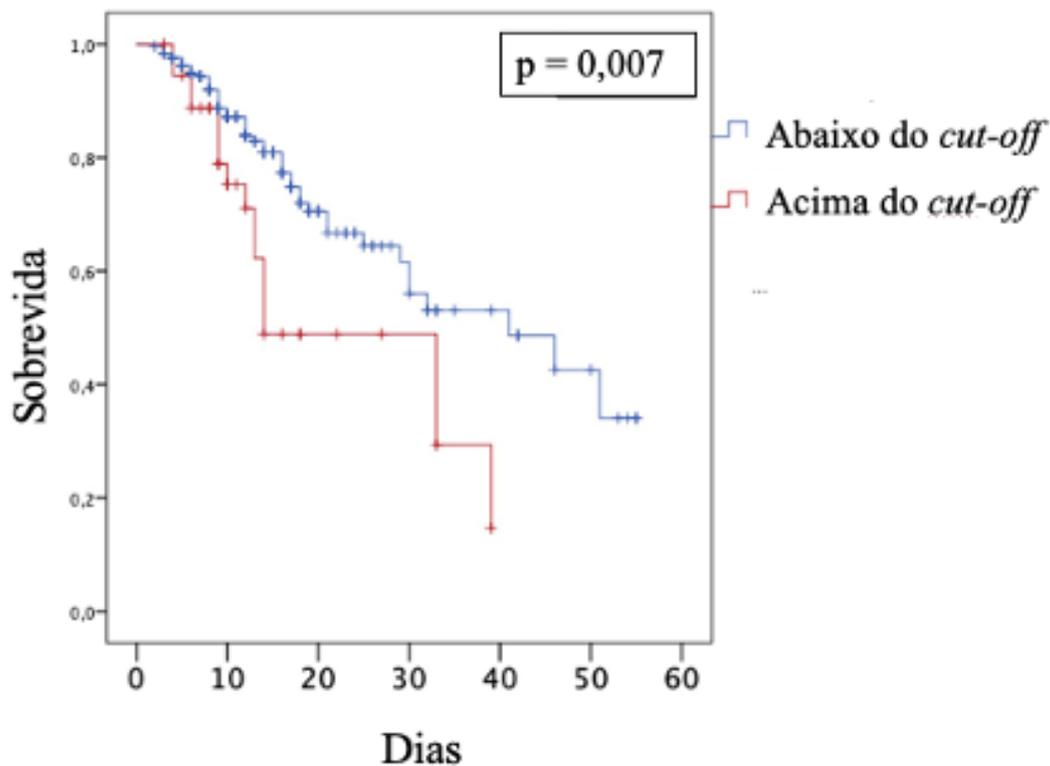


FIGURA 9 - Curva de sobrevida de 60 dias dos pacientes do estudo admitidos no Hospital Geral de Fortaleza em 2021, comparando o ponto de corte inferior e superior (%) do envolvimento pulmonar relacionado à COVID-19.



A **Tabela 3** mostra a distribuição de frequência relativa comparada com as variáveis independentes com base no ponto de corte de 66%. Apenas 13,6% da população do estudo tem mais de 66% de envolvimento pulmonar devido ao COVID-19. Não foi encontrada significância estatística entre o envolvimento pulmonar e qualquer outra variável avaliada. Portanto, ser hipertenso ou fazer uso de IECA/BRA não foi associado a maior porcentagem de lesões pulmonares relacionadas à COVID-19.

Em seguida, analisamos o risco de óbito de acordo com as variáveis independentes, incluindo o envolvimento pulmonar como variável de exposição. A **Tabela 4** mostra que apenas idade avançada (RR 1,025 [IC 95% 1,010 – 1,039] P=0,001) e intubação (RR 16,747 [IC 95% 8,447 – 33,202] P<0,001) foram significativamente associadas a maior

risco de óbito. É importante destacar que o uso de IECA/BRA não foi fator de risco para óbito (RR 1,110 [IC 95% 0,755 – 1,632] P=0,594). No **Gráfico 1**, optamos por realizar uma análise de subgrupos, excluindo a variável independente intubação, por se tratar de uma intervenção humana que poderia interferir na evolução da doença, evidenciamos, então, que o envolvimento pulmonar > 66% apareceu como fator de risco significativo aumentando em quase 2,5 vezes o risco de morte (RR 2,439 [IC 95% 1,601 – 3,715] P<0,001).

Para o desfecho intubação/ventilação mecânica, a idade avançada (RR 1,023 [IC 95% 1,010 – 1,037] P=0,001) e o uso de ventilação não invasiva (RR 1,548 [IC 95% 1,028 – 2,332] P=0,037) foram associados a maior risco de intubação (**Gráfico 2**). Destacamos que o envolvimento pulmonar grave (> 66%) aumenta em mais de 2,3 vezes o risco de intubação (RR 2,317 [IC 95% 1,522 – 3,527] P<0,001). Vale ressaltar que o uso de IECA/BRA não foi associado ao aumento do risco de intubação (RR 1,063 [IC 95% 0,619 – 1,824] P=0,825).

TABELA 3 - Distribuição da frequência relativa do percentual de acometimento pulmonar, segundo ponto de corte da curva ROC, com as variáveis independentes. Foi utilizada a regressão de Poisson com variância robusta.

	Total N=294	Envolvimento pulmonar <66% N=254	Envolvimento pulmonar ≥66% N=40	Valor p	Análise bivariada RP (IC95%)	Análise multivariada RP (IC95%)
Sexo				0,198*		
Masculino - n (%)	160 (54,4%)	142 (55,9%)	18 (45,0%)		1	1
Feminino - n (%)	134 (45,6%)	112 (44,1%)	22 (55,0%)		1,459 (0,818 – 2,604) P=0,201	1,396 (0,761 – 2,561) P=0,282
Idade (média ± DP)	55,29±16,44	55,53±16,57	53,78±15,64	0,531&	0,994 (0,978 – 1,001) P=0,511	-
AHT				0,640*		
Nenhum - n (%)	159 (54,1%)	140 (55,1%)	19 (47,5%)		1	1
IECA/BRA - n (%)	42 (14,3%)	36 (14,2%)	6 (15%)		1,195 (0,510 – 2,804) P=0,681	1,120 (0,483 – 2,594) P=0,792
Outros - n (%)	93 (31,6%)	78 (80,3%)	15 (37,5%)		1,350 (0,721 – 2,526) P=0,348	1,246 (0,642 – 2,419) P=0,515
Diabetes				0,257*		
Não - n (%)	213 (72,4%)	187 (73,6%)	26 (65,0%)		1	-
Sim - n (%)	81 (27,6%)	67 (26,4%)	14 (35,0%)		1,416 (0,779 – 2,573) P=0,254	
Obesidade				0,394#		
Não - n (%)	265 (90,1%)	227 (89,4%)	38 (95,0%)		1	-
Sim - n (%)	29 (9,9%)	27 (10,6%)	2 (5,0%)		0,481 (0,122 – 1,891) P=0,295	
Doença renal				1,000#		
Não - n (%)	287 (97,6%)	248 (97,6%)	39 (97,5%)		1	-
Sim - n (%)	7 (2,4%)	6 (2,4%)	1 (2,5%)		1,051 (0,167 – 6,605) P=0,957	

DP: desvio padrão; IECA inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina; HAS: hipertensão arterial sistêmica; QI: intervalo interquartil; AHT: terapia anti-hipertensiva.

* teste do qui-quadrado; # Teste exato de Fisher; & teste T para amostras independentes; β Teste de Mann-Whitney.

TABELA 4 - Distribuição da frequência relativa de ocorrência de óbito segundo as variáveis independentes, considerando a intubação como variável independente.

	Total N=294	NÃO N=226	SIM N=68	Valor p	Análise bivariada RR (IC95%)	Análise multivariada RR (IC95%)
Sexo				0,404*		-
Masculino - n (%)	160 (54,4)	126 (55,8)	34 (50)		1	
Feminino - n (%)	134 (45,6)	100 (44,2)	34 (50)		1,194 (0,787 – 1,811)	
					P=0,404	
Idade (média ± DP)	55,29±16,44	52,33±15,60	65,13±15,37	<0,001&	1,039 (1,025 – 1,053)	1.025 (1,010 – 1.039)
					P<0,001	P=0,001
AHT				0,011*		
Nenhum - n (%)	159 (54,1)	133 (58,8)	26 (38,2)		1	1
IECA/BRA - n (%)	42 (14,3)	29 (12,8)	13 (19,1)		1,893 (1,068 – 3,355)	1,110 (0,755 – 1,632)
					P=0,029	P=0,594
Outros - n (%)	93 (31,6)	64 (28,5)	29 (42,6)		1,907 (1,200 – 3,031)	1,205 (0,902 – 1,609)
					P=0,006	P=0,208
Diabetes				0,103*		
Não - n (%)	213 (72,4)	169 (74,8)	44 (64,47)		1	1
Sim - n (%)	81 (27,6)	57 (25,2)	24 (35,3)		1,434 (0,936 – 2,197)	0,795 (0,584 – 1,080)
					P=0,097	P=0,143
Obesidade				0,428*		
Não - n (%)	265 (90,1)	202 (89,4)	63 (92,6)		1	-
Sim - n (%)	29 (9,9)	24 (10,6)	5 (7,4)		0,725 (0,317 – 1,657)	
					P=0,446	
Doença renal				0,204#		
Não - n (%)	287 (97,6)	222 (98,2)	65 (95,6)		1	-
Sim - n (%)	7 (2,4)	4 (1,8)	3 (4,4)		1,892 (0,784 – 4,570)	
					P=0,156	
Dias hospitalizados (média ± DP) (mediana – QI)	14,46±13,61	13,96±13,23	16,13±14,77	0,171β	1,008 (0,996 – 1,020)	-
	10 (6 – 17)	9,5 (6 – 16,25)	12 (7,25 – 18)		P=0,212	
Intubação ventilatória mecânica				<0,001*		
Não - n (%)	222 (75,5)	213 (94,2)	9 (13,2)		1	1
Sim - n (%)	72 (24,5)	13 (5,8)	59 (86,8)		20,213 (10,562 – 38,682)	16,747 (8,447 – 33,202)
					P<0,001	P<0,001
Ventilação não invasiva				0,092*		
Não - n (%)	156 (53,1)	126 (55,8)	30 (44,1)		1	1
Sim - n (%)	138 (46,9)	100 (44,2)	38 (55,9)		1,432 (0,941 – 2,180)	0,895 (0,689 – 1,163)
					P=0,094	P=0,407
Envolvimento pulmonar				<0,001*		
<66% - n (%)	254 (86,4)	204 (90,3)	50 (73,5)		1	1
≥66% - n (%)	40 (13,6)	22 (9,7)	18 (26,5)		2,286 (1,497 – 3,490)	1,340 (0,971 – 1,847)
						P=0,077

DP: desvio padrão; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueadores do receptor de angiotensina; HAS: hipertensão arterial sistêmica; QI: intervalo interquartil; AHT: terapia anti-hipertensiva.

* teste do qui-quadrado; # Teste exato de Fisher; & teste T para amostras independentes; β Teste de Mann-Whitney.

GRÁFICO 1 – Risco relativo para ocorrência de óbito segundo as variáveis independentes, NÃO considerando a intubação como variável independente.

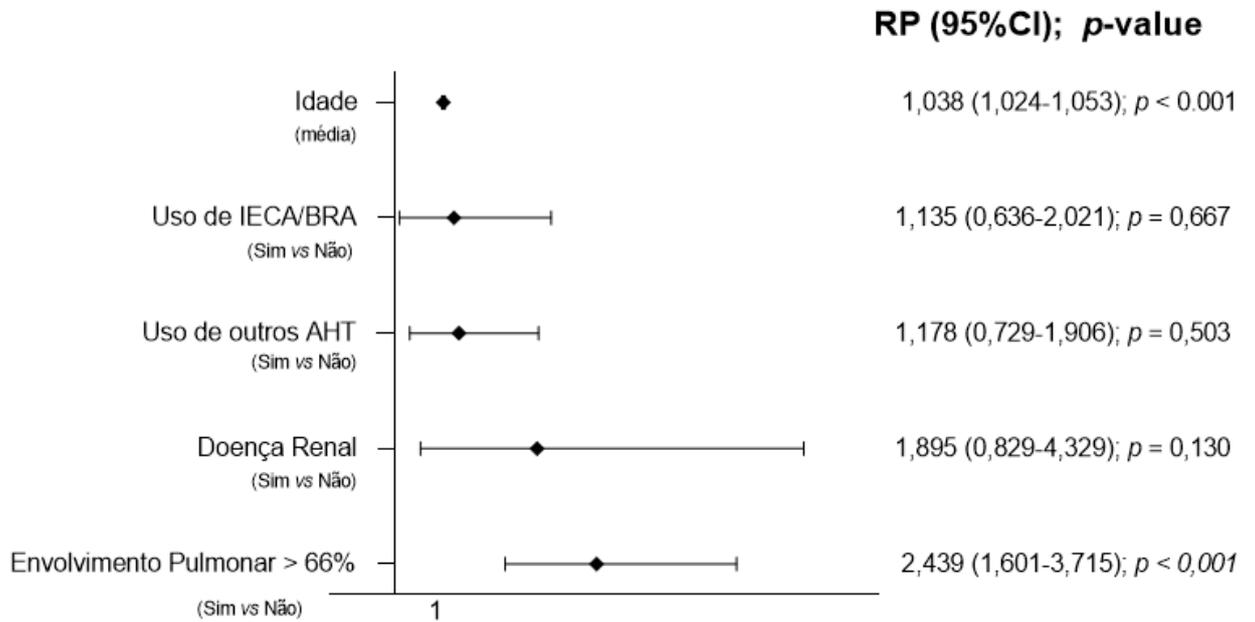
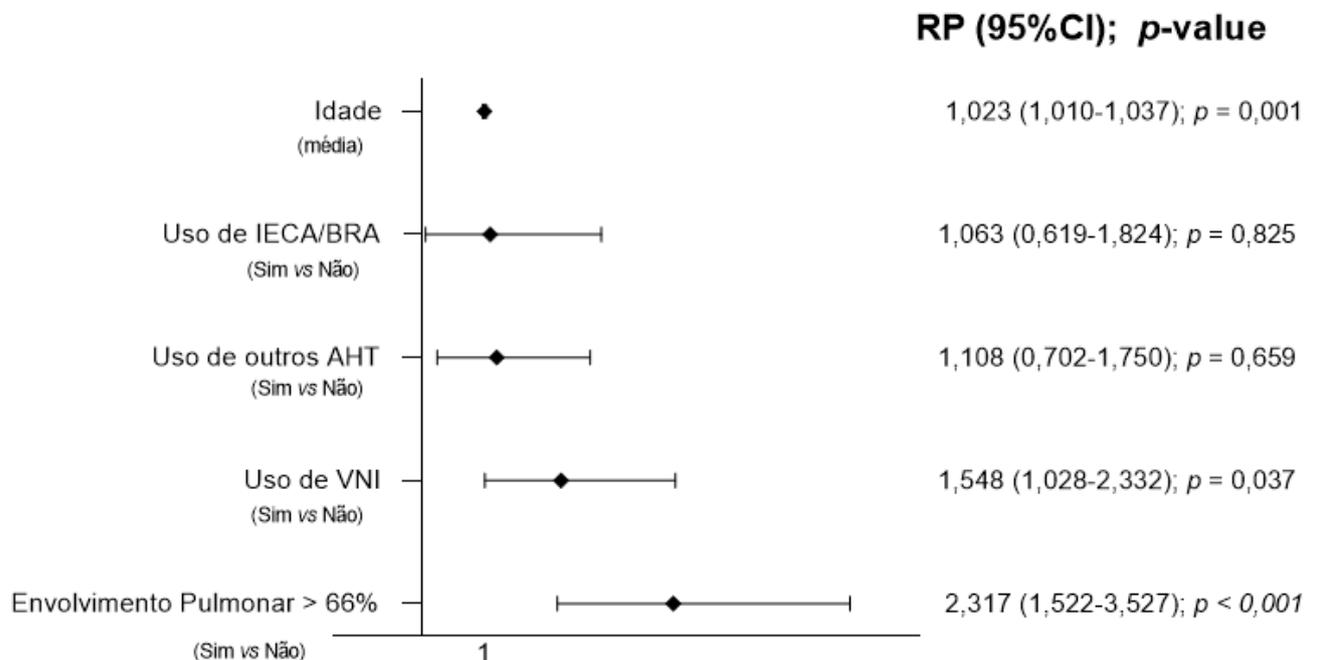


GRÁFICO 2 - Risco relativo para a necessidade de intubação e ventilação mecânica segundo as variáveis independentes, considerando o suporte de vida como variável independente.



6. DISCUSSÃO

Esse estudo avaliou se a terapia com IECA/BRA representa um fator de risco a piores desfechos respiratórios relacionados à COVID-19 em pacientes hospitalizados. Nossos resultados corroboram com a literatura indicando que o tratamento com IECA ou BRA não foi associado a um risco aumentado de morte hospitalar ou intubação/ventilação mecânica. Um valor de corte de 66% para acometimento pulmonar na TC de tórax foi identificado, expondo os pacientes a um maior risco de óbito hospitalar e intubação, com menor sobrevida em 60 dias, em comparação aos pacientes com área pulmonar afetada abaixo de 66%. Com relação às variáveis que influenciam no risco de óbito e intubação/ventilação mecânica para pacientes internados com COVID-19, evidenciamos que a idade avançada e intubação foram associadas significativamente a maior risco de óbito hospitalar. O uso de ventilação não-invasiva e idade avançada mostraram associação com maior risco de intubação.

O surto de SARS-CoV-2 foi uma catástrofe global. Embora a comunidade científica esteja fazendo um esforço extraordinário para combater a morbimortalidade relacionada, ainda estamos longe de entender completamente se a superativação do sistema imunológico e o estado de hiperinflamação podem ser amenizados por medicamentos. Após a descoberta de que a proteína spike SARS-CoV-2 (S1) se liga à ECA2 para entrar nas células pulmonares humanas, estudos exploraram se o desequilíbrio no eixo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está implicado em um COVID-19 mais grave e com maior resposta inflamatória, principalmente em idosos e pessoas com comorbidades, como diabetes e hipertensão (HOFFMANN et al, 2020; SAMAVATI et al, 2020).

O SRAA é um via de sinalização que atua como um regulador homeostático da função vascular. Tem controle dinâmico sobre o fluxo sanguíneo sistêmico e local, pressão arterial, natriurese e respostas tróficas a um ampla gama de estímulos. Portanto, a mácula densa renal, libera renina dentro dos rins ao estímulo do baixo teor de sódio intratubular e baixa estimulação nervosa simpática. A renina converte, então o angiotensinogênio em angiotensina I. A Ang I é então convertida em Ang II pela ECA. A Ang II, um peptídeo hormonal de oito aminoácidos, liga-se aos receptores de angiotensina tipo 1 (AT1R) na superfície das células musculares em pequenos vasos sanguíneos para causar a vasoconstrição. Também promove a reabsorção de sódio pelos rins. Tanto a

vasoconstrição quanto a reabsorção de sódio levam a um aumento da pressão arterial. Assim, a atividade anormalmente alta da ECA leva ao aumento dos níveis de Ang II, causando hipertensão. Em humanos, apesar da homologia estrutural entre ECA e ECA2, esses receptores têm função fisiológica divergente. A ECA tem como seu produto final a angiotensina II (Ang II), que está associada à vasoconstrição, dano endotelial e formação de trombose. A ECA2 contrabalança os efeitos deletérios da ECA/RAS, uma vez que cliva Ang I e II em Ang (1-9) e Ang (1-7), respectivamente, com efeitos protetores vasodilatadores e antiproliferativos (SAMAVATI et al, 2020; SCIALO et al, 2020).

Com base nos resultados de alguns estudos prévios que inibidores do SRAA causam superexpressão de ECA2 em alguns experimentos em animais, surgiram preocupações de que os IECA/BRA poderiam agravar a infecção por SARS-CoV-2, com maior severidade da COVID-19 em pacientes tratados com essas medicações (FERRARIO et al, 2005). Um trabalho conduzido por Liu et al, foi demonstrado que ratos com nefropatia diabética tratados com inibidores da ECA tinham benefício na melhoria da injúria glomerular, pelo aumento da ECA2, mostrando que essas medicações aumentam a expressão deste receptor celular (LIU et al, 2011). Em outro modelo animal em ratos com osteoporose, foi visto que o captopril, um inibidor da ECA, restaurou os biomarcadores metabólicos ósseos e corrigiu os valores de Ca^{2+} e fosfato na urina e nos ossos de ratos com deficiência de estrogênio, com aumento significativo nos níveis de ECA2 (ABUOHASHISH et al, 2017). Esses achados foram confirmados mais recentemente em um outro estudo, que demonstrou que o lisinopril oral aumenta os níveis teciduais de ECA2, em camundongos machos e fêmeas saudáveis (BROOKS et al, 2022). Já em estudos em humanos, demonstrou-se que presença de ECA2 foi consideravelmente aumentada em pacientes com diabetes mellitus tipo I ou II, devido à administração de IECA e/ou BRA (LI et al, 2017). Baseado nesses relatos e pelo fato que a HAS é hoje comumente tratada com esses medicamentos, especulou-se se IECA e BRA poderiam aumentar o risco de infecção grave por SARS-CoV-2, devido ao aumento na expressão de ECA2, facilitando a invasão pelo vírus (FURUHASHI et al, 2015; KUSTER et al, 2020). O próprio vírus também poderia aumentar a expressão da ECA2, através da liberação de citocinas inflamatórias, como interferons (IFNs), podendo potencializar a infecção por COVID-19 (ZHUANG et al, 2020). Em nosso estudo, verificamos que o uso de IECA e BRA não afeta o risco de morte, nem a evolução da doença durante a hospitalização, sugerindo que talvez, pelo aumento da expressão da ECA2, o resultado

final em desviar a via do SRAA para subprodutos com efeitos protetores vasodilatadores e antiproliferativos se sobressaía em relação ao aumento da invasão viral.

Contrariamente, no contexto da lesão pulmonar da SDRA, estudos já demonstraram possível benefício da ECA2. Ainda em 2005, um trabalho conduzido por Imai et al em três modelos experimentais, a ablação de ECA2 em camundongos levou a um agravamento da injúria pulmonar, demonstrando que a ECA2 e o receptor de angiotensina II tipo 2 (AT2) protegem camundongos de lesão pulmonar aguda grave (IMAI et al, 2005). Em estudo subsequente, foi evidenciado o papel benéfico da ECA2 em modelo de lesão pulmonar induzida por lipopolissacarídeo (SHI et al, 2013). Além disso, a ECA2 protege em outras formas de lesão pulmonar aguda induzida por bleomicina ou fumaça de cigarro (REY-PARRA et al, 2012). A infecção por SARS-CoV-1 ou a administração de sua proteína spike resultou em expressão reduzida de ECA2 no pulmão juntamente com piora da função pulmonar em camundongos normais e com lesão pulmonar. O aumento nos níveis de Ang II que atua através dos receptores AT1 causa ou agrava a lesão pulmonar. Um hiperatividade da via ECA/Ang II/AT1 em relação a ECA2 demonstrou contribuir para a lesão pulmonar aguda em camundongos em outras doenças virais, como infecções pelo H5N1, H7N9 e vírus sincicial respiratório (YANG P. et al, 2014; ZOU Z., et al 2014). No contexto da pneumonia adquirida na comunidade, um estudo prévio realizado por Caldeira et al, que agregou 37 estudos longitudinais de diferentes desenhos incluindo diferentes populações em sua metanálise, demonstrou um efeito favorável dos IECAs sobre o risco de pneumonia, especialmente em populações asiáticas (CALDEIRA et al, 2012).

Todos esses resultados apoiam a visão de que a expressão de ECA2 pode ter efeitos paradoxais, auxiliando na patogenicidade do SARS-CoV-2, mas limitando inversamente a evolução da lesão viral. Por esse motivo, a temática se os inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) são benéficos ou prejudiciais é controversa, especialmente no contexto da COVID-19 em pacientes hipertensos, por ser uma comorbidade prevalente na população em geral. Um ensaio clínico randomizado realizado no Brasil com 659 pacientes objetivou determinar se a descontinuação em comparação com a continuação de IECAs ou BRAs alterou a sobrevida em 30 dias. Os autores concluíram que entre os pacientes hospitalizados com COVID-19 leve a moderado e que estavam tomando IECA ou BRA antes da admissão hospitalar, não houve diferença significativa no número médio de dias vivos e fora do hospital entre os pacientes designados para continuar versus para interromper o uso das medicações. (LOPES et al,

2021). Outro grande estudo de coorte que avaliou dados do Sistema de Saúde Americano com mais de 800.000 pacientes hipertensos. O estudo analisou pacientes usuários de diversas classes de anti-hipertensivos, entre eles IECA, BRA, diuréticos, betabloqueadores e bloqueadores dos canais de cálcio, com o objetivo primário de verificar a associação com a positividade do RT-PCR para COVID-19. Concluiu-se que nem o uso de IECA nem de BRA estava associado ao aumento da probabilidade de infecção por COVID-19 (AN et al, 2021). Por outro lado, Li et al demonstraram que a terapia com IECA esteve significativamente associado à diminuição das chances de testar positivo para COVID-19 (Li et al, 2021). Covino et al realizaram um estudo retrospectivo com 166 pacientes com COVID-19, visando comparar a mortalidade e a admissão em UTI entre um grupo de pacientes usuários de IECA e BRA em relação a um grupo de hipertensos usuários de outras terapias anti-hipertensivas. O estudo demonstrou que o tratamento com IECA ou BRA não foi um preditor independente nem para óbito hospitalar nem para a combinação de óbito hospitalar/necessidade de UTI (COVINO et al, 2020). Contrariando esses resultados, um estudo espanhol que analisou dados de 849 pacientes evidenciou que os inibidores do SRAA podem desempenhar um papel protetor em pacientes hipertensos com COVID-19, uma vez que mortalidade geral em pacientes hipertensos foi de 28,4%, mas menor entre aqueles com prescrição de inibidores do SRAA antes (razão de chance -0,167 [IC 95% -0,220, -0,114] $p < 0,10$) e durante a hospitalização (razão de chance 0,090 [IC 95% -0,008,0,188] $p < 0,10$) (APARISI et al, 2022). Ainda nesse contexto, um ensaio clínico controlado e randomizado trouxe um novo dado, reunindo dados de centros austríacos e alemães também buscando identificar o potencial de alterar a severidade da COVID-19 com o uso de IECA e BRA. Evidenciou-se que a descontinuação da inibição do SRAA no COVID-19 não teve efeito significativo na gravidade máxima do COVID-19, mas pode levar a uma recuperação mais rápida e melhor, analisado pelo escore *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*.(BAUER et al, 2021).

Os achados do nosso estudo não suportam papéis deletérios de IECA e BRA na infecção por COVID-19 entre pacientes hospitalizados, pois não encontramos aumento do risco de morte hospitalar, intubação ou maior porcentagem de envolvimento pulmonar nos pacientes em uso dessas terapias anti-hipertensivas. De acordo com as evidências atuais, nossos achados apoiam que o tratamento com IECA/BRA não piora os resultados de pacientes hipertensos com COVID-19. O último boletim do American College of

Cardiology continua apoiando a terapia com IECA/BRA para pacientes com COVID-19 até o contrário (American College of Cardiology, 2020).

Buscando outras associações entre o uso de anti-hipertensivos e a COVID-19, por meio da estatística, propomos um limite (>66%) para o percentual de envolvimento pulmonar por COVID-19, avaliado pelo software CAD4COVID-CT, além do qual os pacientes correm maior risco de morte com menor sobrevida em 60 dias. É importante notar que este software baseado em IA foi projetado para rastrear lesões pulmonares relacionadas ao COVID-19 e não outras causas potenciais de danos pulmonares, como doença pulmonar obstrutiva crônica. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a abordar um nível mensurável de lesão pulmonar relacionada ao COVID-19 e a associação com resultados clínicos em pacientes hospitalizados, correlacionando com o uso de anti-hipertensivos. De fato, a pandemia provocada pelo novo coronavírus em 2020 afetou de maneira drástica muitas pessoas e vários setores da economia pelo mundo todo. Na busca por soluções para enfrentar a crise, observou-se boas e inovadoras ações em diversas esferas. Na área de tecnologia, empresas e institutos se uniram para estudar e implementar ações que possam ajudar a situação atual da humanidade diante da pandemia global. Nesse contexto da pandemia, a área da Inteligência Artificial (IA) e seus campos multifacetados de atuação se destacou, aliando Estatística, Matemática, Robótica e Computação, contribuindo para as pesquisas. (KHAN et al, 2021). O software CAD4COVID-CT foi uma dessas inovações, criado e disponibilizado pela empresa Thirona™, com base na Holanda. Ele faz uma análise digital das imagens de tomografia de tórax, buscando imagens típicas do envolvimento pulmonar na COVID-19. A solução de IA destina-se a ajudar na triagem de suspeitos de COVID-19 e informar sobre a progressão e recuperação da doença. A solução foi inicialmente oferecida gratuitamente a hospitais de todo o mundo para apoiar a crise do COVID-19. As abordagens de IA podem ser usadas na identificação de grupos de doenças, monitoramento de casos, previsão de futuros surtos, risco de mortalidade, diagnóstico rápido de COVID-19 e gerenciamento de doenças (FUSCO et al, 2021). Uma recente metanálise conduzida por Jia et al, visando acessar a acurácia diagnóstica da IA no contexto das pneumonias, demonstrou que os modelos de IA baseados em imagem de tórax distingue COVID-19 de outras pneumonias, com área agrupada sob a curva 0,96 (IC 95%, 0,94–0,98), sensibilidade 0,92 (IC 95%, 0,88–0,94), especificidade agrupada 0,91 (IC 95%, 0,87–0,93) (JIA et al, 2022). Outros autores, também demonstraram os benefícios da utilização de um software baseado em inteligência artificial *deep-learning*, com boa relação custo-efetividade para reduzir o risco de

transmissão viral e o tempo de internação hospitalar no contexto da COVID-19. (ESPOSITO et al, 2022). Há também publicações recentes que utilizaram o software abordado no nosso estudo (CAD4COVID-CT), que evidenciaram que o escore de severidade de acometimento pulmonar gerado pelo software demonstrou ser preditor independente de deterioração clínica entre os pacientes internados com COVID-19 (razão de chances 1,08 [95% CI 1,02–1,15] $p= 0.013$) (SZABO et al, 2021). Esse achado corrobora com nosso estudo, que verificou que o acometimento pulmonar > 66% foi fator de risco para óbito (RR 2,439 [IC 95% 1,601 – 3,715] $P<0,001$) e intubação (RR 2,317 [IC 95% 1,522 – 3,527] $P<0,001$).

A literatura já identificou grupos de pacientes com maior risco de piores desfechos na COVID-19, como hipertensos, diabéticos, idosos e portadores de doenças cardiovasculares (DAMAYANTHI et al, 2021; DE ALMEIDA-PITITTO et al, 2020). Um estudo chinês com 736 pacientes, incluindo grupo de hipertensos e não hipertensos, identificou a hipertensão como fator de risco independente para mortalidade e maior gravidade, incluindo maior taxa de internamento em UTI, em pacientes com COVID-19. (CHEN et al, 2021). Um outro estudo retrospectivo analisando os primeiros casos do surto na China concluiu que prevalência de hipertensão nos 1.833 pacientes com COVID-19 estudados chegou a mais 40%. Os autores conseguiram demonstrar que pacientes com hipertensão eram mais propensos a ter doença grave por COVID-19 do que pacientes sem hipertensão (razão de chance 2,44 [IC 95% 1,77–3,08]). Além disso, o tempo médio de sobrevivência no grupo com hipertensão foi de 3 a 5 dias menor do que no grupo sem hipertensão. Houve um aumento de 2 vezes no risco de mortalidade por COVID-19 no grupo com hipertensão em comparação com o grupo sem hipertensão. (MUBARIK et al, 2021). Uma análise conjunta da literatura atual sugere que a hipertensão pode estar associada a um risco até 2,5 vezes maior de COVID-19 grave ou fatal, especialmente em indivíduos com idade avançada. (LIPPI et al, 2020). Um estudo de coorte multicêntrico com mais de 2,8 milhão de pacientes, dentre os quais mais 500 mil que foram hospitalizados, buscou avaliar resultados adversos em pacientes internados e ambulatoriais, comparando grupo de hipertensos e não hipertensos. Em comparação com pacientes sem hipertensão, os pacientes com hipertensão com COVID-19 tiveram mais hospitalizações e mortalidade aumentada. Além disso, os pacientes hospitalizados com COVID-19 com hipertensão eram mais propensos a ter SDRA e arritmia do que pacientes sem hipertensão. Concluiu-se, portanto, que pacientes com COVID-19 com hipertensão

foram mais propensos a sofrer desfechos graves, hospitalizações e óbitos em comparação com aqueles sem hipertensão (REYES et al, 2021).

Já está bem documentado na literatura, que a maioria dos pacientes com COVID-19 grave apresenta níveis séricos acentuadamente elevados de citocinas, incluindo interleucina-1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-17 e fator de necrose tumoral-alfa, um fenômeno denominado “tempestade de citocinas”. Assim, a resposta inata descontrolada e a resposta imune adaptativa prejudicada resultam em choque, dano tecidual ou falência de múltiplos órgãos. No entanto, a hipertensão também ativa os sistemas imunológicos inato e adaptativo, levando à liberação de citocinas e aumento da inflamação. Crescentes evidências têm mostrado que a infiltração de células imunes desempenha um papel importante tanto na elevação da pressão arterial quanto na lesão de órgãos-alvo. A hipertensão arterial promove uma resposta inflamatória cardíaca aguda e induz a infiltração e ativação de células imunes no miocárdio. Assim, a hipertensão pode causar danos cardíacos ou em outros órgãos em pacientes com COVID-19 grave, exacerbando a inflamação ou as respostas imunes (DRUMMOND et al, 2019).

Por fim, além da hipertensão, nosso estudo também documentou que a idade avançada está associada ao aumento do risco de morte e intubação em pacientes hospitalizados com COVID-19. Cada ano a mais de idade aumentou a chance de morte em 2,5% e a chance de intubação em 2,3%. Além disso, pacientes com área pulmonar afetada por COVID-19 > 66% podem estar 2,5 vezes mais propensos a morte e 2,3 vezes mais em risco de intubação e ventilação mecânica.

É importante salientar que nosso estudo foi realizado em um período em que vacinação estava incipiente, com a maior parte dos pacientes ainda com esquema vacinal incompleto. Além disso, não foi levado em consideração, para fins das análises estatísticas, o nível de controle pressórico e adesão dos pacientes ao tratamento da HAS previamente à internação.

7. LIMITAÇÕES DO ESTUDO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Nosso estudo incluiu uma amostra reduzida com 294 pacientes. Sendo assim, mais estudos com números maiores são necessários para confirmar e dissecar melhor nossos achados, especialmente associando resultados clínicos com biomarcadores de citocinas inflamatórias. Ressaltamos que também não contemplamos em nossas análises resultados de exames laboratoriais, gasometrias ou sinais vitais admissionais, que pudessem influenciar na tomada de decisão acerca da intubação dos pacientes. Detalhes do tratamento para HAS (como adesão, posologia, tempo de uso) também não foram registrados. Salienta-se também o fato do estudo ter sido desenvolvido em apenas um hospital da rede hospitalar referenciada ao COVID-19 no Ceará, com isso idealmente poderia ser expandido para outros hospitais designados para atender pacientes com essa condição no estado.

Neste trabalho, utilizamos um software de inteligência artificial, que, apesar da sua acurácia e validação na identificação das imagens típicas de COVID-19, não está amplamente disponível nas instituições de saúde. O software CAD4COVID-CT foi lançado em inglês durante a pandemia da COVID-19, em 2020, e não foi amplamente divulgado na comunidade científica. Logo sua tradução e adaptação para outros idiomas amplia o acesso para mais profissionais e pesquisadores. Os efeitos a longo prazo do software precisam ser estabelecidos, e o mesmo também deve ser avaliado como um possível complemento para o diagnóstico por imagem não somente na rede de atenção terciária, mas também na atenção primária à saúde. As perspectivas de pesquisas futuras podem incluir a avaliação do aplicativo no cenário da saúde suplementar, bem como a comparação da adesão do mesmo com cenário do SUS e privado. Os sistemas modernos de assistência à saúde enfrentam muitos desafios e é importante que os profissionais avaliem formas efetivas e economicamente viáveis e sustentáveis. O desenvolvimento de aplicativos ou softwares de autogerenciamento mostra-se com uma maneira viável de fornecer atendimento de alta qualidade de forma econômica e acessível a grandes grupos de pacientes. Ao agregar informações ao profissional médico, o CAD4COVID-CT® pode reduzir a necessidade de suporte da atenção primária, conseqüentemente os recursos podem ser utilizados para indivíduos com necessidades prioritárias dentro da rede de atenção. Importante destacar que seria interessante comparar os laudos de radiologistas experientes

com os relatórios do software para obter a validação clínica, permitindo que mesmo instituições sem o recurso do software possam melhor planejar o atendimento dos pacientes com suspeita de COVID-19.

8. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos nesse trabalho fazem uma relevante contribuição para a melhoria da assistência aos pacientes com diagnóstico de COVID-19, possibilitando nortear as políticas de saúde no tocante aos recursos para rápido diagnóstico e identificação daqueles pacientes mais suscetíveis a deterioração clínica.

8.1. Principais contribuições

Em nosso estudo, conseguimos demonstrar que a terapia com IECA/BRA não mostrou associação independente com maior risco de morte hospitalar, intubação ou mais envolvimento pulmonar relacionado à COVID-19, implicando que a medicação IECA ou BRA não afeta o risco de morte e também evolução da doença durante a hospitalização. Portanto, indica que os pacientes hipertensos usuários dessas classes de drogas, devem manter o uso normal das medicações, não havendo necessidade de substituição pelo receio de COVID-19 severa.

Importante destacar que conseguimos estabelecer um limiar de acometimento pulmonar (66%) dos pacientes com COVID-19, através da análise de imagens da TC de tórax à admissão hospitalar, que poderia prever o maior risco de morte e necessidade de intubação. Isso possibilita nortear as políticas da saúde, principalmente no contexto do pronto atendimento, pois, dessa forma, é capaz de identificar os casos com maior potencial de agravamento, uma vez que se evidenciou que os pacientes com mais de 66% de acometimento pulmonar na primeira tomografia da admissão, em geral, apresentavam maior severidade da doença, com maior chance de óbito e intubação. Os gestores em saúde, diante dos dados das tomografias, podem prever melhor a necessidade de leitos de terapia intensiva destinados a esses pacientes com maior potencial de gravidade.

Ressalta-se ainda que este foi o primeiro estudo que foi além de buscar correlacionar a terapia com IECA/BRA e desfechos clínicos, mas também a quantificar o acometimento pulmonar na COVID-19 com uso de inteligência artificial, correlacionando com outras variáveis.

REFERÊNCIAS

ABUOHASHISH, H. M. et al. ACE-2/Ang1-7/Mas cascade mediates ACE inhibitor, captopril, protective effects in estrogen-deficient osteoporotic rats. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 92, p. 58–68, 1 ago. 2017.

AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19, 2020. Disponível em: <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>. Acesso em 23 de maio de 2022.

AN, J. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers use and covid-19 infection among 824 650 patients with hypertension from a us integrated healthcare system. **Journal of the American Heart Association**, v. 10, n. 3, p. 1–7, 1 fev. 2021.

APARISI, Á. et al. Chronic use of renin–angiotensin–aldosterone inhibitors in hypertensive COVID-19 patients: Results from a Spanish registry and meta-analysis. **Medicina Clinica**, v. 158, n. 7, p. 315–323, 8 abr. 2022.

BARROSO, Weimar Kunz Sebba et al. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020**. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 116, n. 3, p. 516-658-, 2021.

BATTARBEE, A. N. et al. Chronic hypertension in pregnancy. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 222, n. 6, p. 532–541, 2020.

BAUER, A. et al. Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 9, n. 8, p. 863–872, 1 ago. 2021.

BJERRE, H. L. et al. The role of aliskiren in the management of hypertension and major cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Journal of human hypertension**, v. 33, n. 11, p. 795–806, 2019.

BOURGONJE, A. R. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Journal of Pathology**, v. 251, n. 3, p. 228–248, 1 jul. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coronavírus Brasil. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 27 de março de 2021.

BRASIL. SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO CEARÁ. Painel COVID, 2022. Disponível em: <https://coronavirus.ceara.gov.br/>. Acesso em: 20 de maio de 2022.

BROOKS, S. D. et al. Oral Lisinopril Raises Tissue Levels of ACE2, the SARS-CoV-2 Receptor, in Healthy Male and Female Mice. **Frontiers in pharmacology**, v. 13, 10 mar. 2022.

CALDEIRA, D. et al. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 345, n. 7868, 4 ago. 2012.

CHAN, L. et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 32, n. 1, p. 151–160, 1 jan. 2021.

CHEN, J. et al. Hypertension as an independent risk factor for severity and mortality in patients with COVID-19: a retrospective study. **Postgraduate Medical Journal**, v. 98, n. 1161, p. 515–522, 1 jul. 2022.

CHEN, T. K.; KNICELY, D. H.; GRAMS, M. E. Chronic kidney disease diagnosis and management: A review: A review. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 322, n. 13, p. 1294–1304, 2019.

COVINO, M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers and prognosis of hypertensive patients hospitalised with COVID-19. **Internal medicine journal**, v. 50, n. 12, p. 1483–1491, 1 dez. 2020.

CUI, J.; LI, F.; SHI, Z. L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. **Nature Reviews Microbiology** 2018 **17:3**, v. 17, n. 3, p. 181–192, 10 dez. 2018.

DAMAYANTHI, H. D. W. T.; PRABANI, K. I. P.; WEERASEKARA, I. Factors Associated for Mortality of Older People With COVID 19: A Systematic Review and Meta-analysis. **Gerontology and Geriatric Medicine**, v. 7, p. 1–12, 12 nov. 2021.

DE ALMEIDA-PITITTO, B. et al. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: A meta-analysis. **Diabetology and Metabolic Syndrome**, v. 12, n. 1, p. 1–12, 31 ago. 2020.

DÉZSI, C. A.; SZENTES, V. The real role of β -blockers in daily cardiovascular therapy. **American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions**, v. 17, n. 5, p. 361–373, 2017.

DIVANI, A. A. et al. Central Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 20, n. 12, 1 dez. 2020.

DO SOCORRO, D. et al. In covid-19, the non-suspension of inhibitors of the renina angiotensin aldosterone system is real? *Rev Bras Hipertens*, v. 28(1):20-6, 2021.

DRUMMOND, G. R. et al. Immune mechanisms of hypertension. **Nature reviews. Immunology**, v. 19, n. 8, p. 517–532, 1 ago. 2019.

ELLISON, D. H.; FELKER, G. M. Diuretic Treatment in Heart Failure-from Physiology to Clinical Trials. [s.d.].

ESPOSITO, G. et al. AI-based chest CT analysis for rapid COVID-19 diagnosis and prognosis: A practical tool to flag high-risk patients and lower healthcare costs. **Diagnostics (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 7, p. 1608, 2022.

FANG, Y. et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. **Radiology**, v. 296, n. 2, p. E115–E117, 1 ago. 2020.

FELKER, G. M. et al. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 75, n. 10, p. 1178–1195, 2020.

FERRARIO, C. M. et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. 2005.

FORCHETTE, L.; SEBASTIAN, W.; LIU, T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. **Current Medical Science**, v. 41, n. 6, p. 2021, [s.d.].

FURUHASHI, M. et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. **American journal of hypertension**, v. 28, n. 1, p. 15–21, 1 jan. 2015.

FUSCO, R. et al. Artificial Intelligence and COVID-19 using chest CT scan and chest X-ray images: Machine Learning and Deep Learning Approaches for diagnosis and Treatment. **Journal of personalized medicine**, v. 11, n. 10, p. 993, 2021.

GALANOPOULOS, M. et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. **World journal of gastroenterology**, v. 26, n. 31, p. 4579–4588, 21 ago. 2020.

GHEWARE, A. et al. ACE2 protein expression in lung tissues of severe COVID-19 infection. **Scientific reports**, v. 12, n. 1, 1 dez. 2022.

GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708–1720, 2020.

GUO, T. et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA Cardiol**, v. 5, n. 7, p. 811–818, 2020.

HAMMER, M. M. et al. Challenges in the interpretation and application of typical imaging features of COVID-19. **The Lancet. Respiratory medicine**, v. 8, n. 6, p. 534–536, 1 jun. 2020.

HOCHHEGGER, B. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia Presentations in Chest Computed Tomography: A Pictorial Review. **Current Problems in Diagnostic Radiology**, v. 50, n. 3, p. 436–442, 1 maio 2021.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271- 280.e8, 16 abr. 2020.

IMAI, Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. **Nature**, v. 436, n. 7047, p. 112–116, 7 jul. 2005.

JIA, L.-L. et al. Artificial intelligence model on chest imaging to diagnose COVID-19 and other pneumonias: A systematic review and meta-analysis. **European journal of radiology open**, v. 9, n. 100438, p. 100438, 2022.

JOHANSSON, M. A. et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. **JAMA network open**, v. 4, n. 1, 1 jan. 2021.

KHAN, M. et al. Applications of artificial intelligence in COVID-19 pandemic: A comprehensive review. **Expert Systems With Applications**, v. 185, 2021.

KOVALIC, A. J.; SATAPATHY, S. K.; THULUVATH, P. J. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Hepatology International**, v. 14, n. 5, p. 612, 1 set. 2020.

KUSTER, G. M. et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? Pathophysiology. **European Heart Journal**, v. 41, p. 1801–1803, 2020.

LALA, A. et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 5, p. 533–546, 4 ago. 2020.

LAURENT, S. Antihypertensive drugs. **Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society**, v. 124, p. 116–125, 2017.

LI, M. et al. The association of COVID-19 occurrence and severity with the use of angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin-II receptor blockers in patients with hypertension. **PLoS ONE**, v. 16, n. 3 March, 1 mar. 2021.

LI, X. C.; ZHANG, J.; ZHUO, J. L. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. **Pharmacological research**, v. 125, n. Pt A, p. 21, 1 nov. 2017.

LIPPI, G.; WONG, J.; HENRY, B. M. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. **Polish archives of internal medicine**, v. 130, n. 4, p. 304–309, 30 abr. 2020.

LIU, C. X. et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 overexpression ameliorates glomerular injury in a rat model of diabetic nephropathy: a comparison with ACE inhibition. **Molecular medicine (Cambridge, Mass.)**, v. 17, n. 1–2, p. 59–69, 2011.

LOPES, R. D. et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 325, n. 3, p. 254–264, 19 jan. 2021.

MADIGAN, M. T. et al. Brock Biology of Microorganisms. 15. ed. Harlow: Pearson, 2019.

MESSERLI, F. H. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: To use or not to use? **Journal of the American College of Cardiology**, v. 71, n. 13, p. 1474–1482, 2018.

MUBARIK, S. et al. The Association of Hypertension With the Severity of and Mortality From the COVID-19 in the Early Stage of the Epidemic in Wuhan, China: A Multicenter Retrospective Cohort Study. **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. 631, 12 maio 2021.

NADIM, M. K. et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. **Nature reviews. Nephrology**, v. 16, n. 12, p. 747–764, 1 dez. 2020.

NAKAMURA, T. et al. Strategies for fighting pandemic virus infections: Integration of virology and drug delivery. *Journal of Controlled Release*. v. 343, p. 361–378 Contents, 2022.

NEUGARTEN, J. et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 31, n. 9, p. 2145–2157, 1 set. 2020.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Ebola Virus Disease Report, 2021a. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease?gclid=Cj0KCQjwpeaYBhDXARIsAEzItbH_wGQgKq2YwL_IDt6IER6GOA3ypL2OfiCk5DotKRMkZNVXloy5AI8aAo-SEALw_wcB. Acesso em: 8 de setembro de 2022.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. HIV report, 2022a. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>. Acesso em: 8 de setembro de 2022.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus That Causes It, 2021b. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/technical-guidance>, 2020a. Acesso em: 8 de setembro de 2022.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 4 May, 2022b. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---4-may-2022>. Acesso em: 08 de julho de 2022.

PELLETT, P. E.; MITRA, S.; HOLLAND, T. C. **Basics of virology**. 1. ed. [s.l.] Elsevier B.V., 2014. v. 123

POLLARD, C. A.; MORRAN, M. P.; NESTOR-KALINOSKI, A. L. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. **Physiological genomics**, v. 52, n. 11, p. 549–557, 2020.

REY-PARRA, G. J. et al. Angiotensin converting enzyme 2 abrogates bleomycin-induced lung injury. **Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)**, v. 90, n. 6, p. 637, jun. 2012.

REYES, C. et al. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 with and without prevalent hypertension: a multinational cohort study. **BMJ open**, v. 11, n. 12, 22 dez. 2021.

ROYCHOUDHURY, S. et al. Viral Pandemics of the Last Four Decades: Pathophysiology, Health Impacts and Perspectives. [s.d.]. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 15;17(24):9411.

SCIALO, F. et al. ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2. **Lung**, v. 198, n. 6, p. 867–877, 1 dez. 2020.

SEERAM, E. Computed tomography: A technical review. **Radiologic technology**, v. 89, n. 3, p. 279CT-302CT, 2018.

SEERAM, E. **Computed tomography: Physical principles, clinical applications, and quality control**. 4. ed. [s.l.] Saunders, 2015.

SHI, Y. et al. Osthole protects lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by preventing down-regulation of angiotensin-converting enzyme 2. **European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 4–5, p. 819–824, 12 mar. 2013.

SIMPSON, G. Diagnostic tests: Thoracic computed tomography: principles and practice. **Australian prescriber**, v. 32, n. 4, p. 105–107, 2009.

SIMPSON, S. et al. Radiological society of North America expert consensus document on reporting chest CT findings related to COVID-19: Endorsed by the society of thoracic radiology, the American college of radiology, and RSNA. **Radiology: Cardiothoracic Imaging**, v. 2, n. 2, 1 abr. 2020.

SZABÓ, I. V. et al. The predictive role of artificial intelligence-based chest CT quantification in patients with COVID-19 pneumonia. **Tomography: a journal for imaging research**, v. 7, n. 4, p. 697–710, 2021.

TAJBAKHSI, A. et al. Expert Review of Anti-infective Therapy ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ierz20> COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. 2020.

Virological.org. Novel 2019 Coronavirus Genome. <http://virological.org/t/issues-with-sarscov-2-sequencing-data/473>. 2020.

VON ELM, E. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. [s.d.].

WANG, Y. et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. **Radiology**, v. 296, n. 2, p. E55–E64, 1 ago. 2020.

WANG, Y.; GRUNEWALD, M.; PERLMAN, S. Coronaviruses: An Updated Overview of Their Replication and Pathogenesis HHS Public Access. **Methods Mol Biol**, v. 2203, p. 1–29, 2020.

WATSON, K. et al. Focused update on pharmacologic management of hypertensive emergencies. **Current hypertension reports**, v. 20, n. 7, p. 56, 2018.

WEI, J. F. et al. Acute myocardial injury is common in patients with COVID-19 and impairs their prognosis. **Heart (British Cardiac Society)**, v. 106, n. 15, p. 1154–1159, 1 ago. 2020.

WHITING, P.; SINGATULLINA, N.; ROSSER, J. H. Computed tomography of the chest: I. Basic principles. **BJA education**, v. 15, n. 6, p. 299–304, 2015.

WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 8, p. 782–793, 25 ago. 2020.

YAN, R. et al. **Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2**. *Science* 367, 1444–1448 (2020)

YANG, P. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. **Scientific Reports** 2014 4:1, v. 4, n. 1, p. 1–6, 13 nov. 2014.

ZHANG, J.-J. et al. ORIGINAL ARTICLE Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. 2020. *Allergy* ; 75(7): 1730-1741, 2020

ZHONG, Y. et al. Impact of renin-angiotensin system inhibitors use on mortality in severe COVID-19 patients with hypertension: a retrospective observational study. **Journal of International Medical Research**, v. 48, p. 1–11, 2020.

ZHUANG, M.-W. et al. Increasing host cellular receptor-angiotensin-converting enzyme 2 expression by coronavirus may facilitate 2019-nCoV (or SARS-CoV-2) infection. **J Med Virol**, v. 92, p. 2693–2701, 2020.

ZITOUN, O. A. et al. Management of benign prostate hyperplasia (BPH) by combinatorial approach using alpha-1-adrenergic antagonists and 5-alpha-reductase inhibitors. **European journal of pharmacology**, v. 883, n. 173301, p. 173301, 2020.

ZOU, Z. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. **Nature Communications** 2014 5:1, v. 5, n. 1, p. 1–7, 6 maio 2014.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: **FATORES DE RISCO, DESFECHOS E IMPACTO DA COVID-19 EM PACIENTES COM DOENÇAS CRÔNICAS E INFECCIOSAS NO CEARÁ.**

Pesquisador Responsável: **JOSÉ CARLOS RODRIGUES NASCIMENTO**

Outros pesquisadores: **FELIPE BARBOSA LIMA**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa **FATORES DE RISCO, DESFECHOS E IMPACTO DA COVID-19 EM PACIENTES COM DOENÇAS CRÔNICAS E INFECCIOSAS NO CEARÁ.** Esse tipo de pesquisa é importante porque ajudará no melhor entendimento da pandemia da COVID-19, envolvendo pacientes hipertensos. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o relato de caso e solicitar a sua permissão para que o mesmo seja publicado em meios científicos como revistas, congressos e/ou reuniões científicas de profissionais da saúde ou afins.

O objetivo desta pesquisa é identificar fatores de risco e o impacto da COVID-19 em pacientes com doenças crônicas no Ceará.

Se o(a) Sr.(a) aceitar esse relato de caso, os procedimentos envolvidos em sua participação serão: consultas ao prontuário eletrônico com relação a admissão hospitalar, evolução e histórico médicos, além de resultados de exames como RT-PCR e tomografias computadorizadas realizadas no internamento. As imagens de tomografia ou de resultados de exames não serão divulgados.

A descrição do relato de caso envolve o risco de quebra de confidencialidade (algum dado que possa identificar o(a) Sr.(a) ser exposto publicamente). Para minimizar esse risco, **NENHUM DADO QUE POSSA IDENTIFICAR O(A) SR(A) COMO NOME, CODINOME, INICIAIS, REGISTROS INDIVIDUAIS, INFORMAÇÕES POSTAIS, NÚMEROS DE TELEFONES, ENDEREÇOS ELETRÔNICOS, FOTOGRAFIAS, FIGURAS, CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS (partes do corpo),** entre outros serão utilizadas sem sua autorização. Fotos, figuras ou outras características morfológicas que venham a ser utilizadas estarão devidamente cuidadas (camufladas, escondidas) para não identificar o(a) Sr.(a).

Contudo, este relato de caso também pode trazer benefícios. Os possíveis benefícios resultantes da participação na pesquisa são identificar fatores de risco que envolvem a COVID-19, buscando melhorias na assistência ao pacientes com sintomas respiratórios, além de nortear as políticas de saúde com seus resultados.

Sua participação nesta pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso o(a) Sr.(a) decida não participar, ou ainda, desistir de participar e retirar seu consentimento durante a realização do relato de caso, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que você recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela sua participação neste relato de caso e o(a) Sr.(a) não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra algum problema ou dano com o(a) Sr.(a), resultante deste relato de caso, o(a) Sr.(a) receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal e pelo tempo que for necessário. Garantimos indenização diante de eventuais fatos comprovados, comnexo causal com o relato de caso, conforme especifica a Carta Circular nº 166/2018 da CONEP.

É garantido ao Sr.(a), o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o relato de caso e suas consequências, enfim, tudo o que o(a) Sr.(a) queira saber antes, durante e depois da sua participação.

Caso o(a) Sr.(a) tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável JOSÉ CARLOS RODRIGUES NASCIMENTO pelo telefone (85) 33668239, endereço *Rua Coronel Nunes de Melo, nº 1315 - CEP: 60430-270 Rodolfo Teófilo - Fortaleza - Ceará – Brasil* e/ou pelo e-mail *jcr.nascimento@hotmail.com* ou *felipelima88@hotmail.com*, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/HGF- COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA; HOSPITAL GERAL DE FORTALEZA. Endereço: Rua AVILA GOULART, 900. FORTALEZA/CE - CEP: 60191-070; FONE: (85) 31017078 / E-MAIL: *cephgf.ce@gmail.com*

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma do(a) Sr.(a) e a outra para os pesquisadores.

Declaração de Consentimento

Concordo em participar do estudo intitulado: **FATORES DE RISCO, DESFECHOS E IMPACTO DA COVID-19 EM PACIENTES COM DOENÇAS CRÔNICAS E INFECCIOSAS NO CEARÁ.**

_____ Nome do participante ou responsável	Data: ____/____/____
_____ Assinatura do participante ou responsável	

Eu, JOSE CARLOS RODRIGUES NASCIMENTO / FELIPE BARBOSA LIMA declaro cumprir as exigências contidas nos itens IV.3 e IV.4, da Resolução nº 466/2012 MS.

_____ Assinatura e carimbo do investigador	Data: ____/____/____
---	----------------------

ANEXO A – COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

HOSPITAL GERAL DE
FORTALEZA/SUS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES DE RISCO, DESFECHOS E IMPACTO DA COVID-19 EM PACIENTES COM DOENÇAS CRÔNICAS E INFECCIOSAS NO CEARÁ

Pesquisador: José Carlos Rodrigues Nascimento

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 38133720.7.0000.5040

Instituição Proponente: Hospital Geral de Fortaleza/SUS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.365.121

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo coorte prospectivo. Onde serão incluídos pacientes sem comorbidades e pacientes portadores de doença crônica cardiorrespiratória, renal, hepática, endócrino-metabólica, infectocontagiosa e gastrointestinal já atendidos nos consultórios do Hospital Geral de Fortaleza ou internados em enfermarias ou unidades de terapia intensiva, serão testados para sorologia do COVID-19 e recrutados para pesquisa durante o período do estudo de outubro de 2020 a julho de 2022. Essa população será avaliada para desfecho clínico, tempo de internação na enfermaria versus internação na UTI, tempo de ventilação mecânica e monitorização, etc. Após a alta hospitalar, os pacientes serão acompanhados nos ambulatórios da rede hospitalar para seguimento por dois anos. A coleta de dados inicia no 4 semestre de 2020 até o quarto semestre de 2022.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar o impacto do COVID-19 em doenças crônicas e infecciosas: interação com polimorfismos da APOE e ACE2, biomarcadores metabólicos, aterosclerose, condutas e desfechos.

Objetivo Secundário:

a) Tratamento e interações medicamentosas em pacientes com COVID 19 com doença crônica préexistente;

Endereço: Rua Avila Goulart, nº 900 Sala localizada e identificada, piso térreo do HGF, entrada pela portaria lateral do
Bairro: Papicu **CEP:** 60.191-070
UF: CE **Município:** FORTALEZA
Telefone: (85)3101-7078 **E-mail:** cephgf.ce@gmail.com