



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

Fernando Garcia Guanabara

Medicamentos de uso contínuo e os efeitos sobre a COVID-19: uma abordagem direcionada à metformina e aos antagonistas de receptores e inibidores da enzima conversora de angiotensina

Florianópolis

2022

Fernando Garcia Guanabara

Medicamentos de uso contínuo e os efeitos sobre a COVID-19: uma abordagem direcionada à metformina e aos antagonistas de receptores e inibidores da enzima conversora de angiotensina

Dissertação submetida ao Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina para obtenção do título de Mestre em Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. José Eduardo da Silva Santos

Florianópolis

2022

Fernando Garcia Guanabara

Medicamentos de uso contínuo e os efeitos sobre a COVID-19: uma abordagem direcionada à metformina e aos antagonistas de receptores e inibidores da enzima conversora de angiotensina

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Oscar Bruna Romero
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Alfeu Zanotto Filho
Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em farmacologia.

Prof. Dr. Daniel Fernandes
Coordenação do Programa de Pós-Graduação

Prof. Dr. José Eduardo da Silva Santos
Orientador

Florianópolis, 2022.

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Guanabara, Fernando Garcia

Medicamentos de uso contínuo e os efeitos sobre a COVID
19 : uma abordagem direcionada à metformina e aos
antagonistas de receptores e inibidores da enzima
conversora de angiotensina / Fernando Garcia Guanabara ;
orientador, José Eduardo da Silva Santos, 2022.

118 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas,
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis,
2022.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. COVID-19. 3. Medicamentos de uso
contínuo. 4. Inibidores do sistema renina-angiotensina
aldosterona. 5. Metformina. I. Santos, José Eduardo da
Silva. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. III. Título.

Este trabalho é dedicado aos trabalhadores da saúde, da educação e da ciência, que nos guiaram através desta crise sem precedentes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, aos amigos e aos colegas que, próximos ou distantes, foram presentes e incentivadores.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Eduardo da Silva Santos, pela colaboração, disponibilidade e compreensão durante a jornada, na qual sempre se mostrou comprometido a extrair o melhor desse trabalho.

Ao Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia, pela oportunidade de aprendizado e desenvolvimento como aluno, profissional e ser humano.

À Universidade Federal de Santa Catarina, meu segundo lar desde 2003.

“Algumas coisas se beneficiam com os impactos; elas prosperam e crescem quando são expostas à volatilidade, à aleatoriedade, à desordem e ao estresse. Contudo, apesar da ubiquidade do fenômeno, não existe uma palavra para nomear o oposto exato de frágil. Vamos chamá-lo de antifrágil.

O antifrágil está além da resiliência ou da robustez. O resiliente resiste às colisões e permanece igual: o antifrágil fica cada vez melhor. Essa característica está por trás de tudo que muda ao longo do tempo: evolução, cultura, ideias, revoluções, formas de governo, inovação tecnológica, sucesso cultural e econômico, sobrevivência corporativa, boas receitas (canja de galinha ou steak tartare com um toque de conhaque, talvez), o surgimento de cidades, culturas, sistemas jurídicos, florestas equatoriais, resistência bacteriana... até mesmo a nossa própria existência como espécie neste planeta.” TALEB, Nassim Nicholas. Antifrágil: coisas que se beneficiam do caos. Rio de Janeiro: Objetiva, 2020. p. 9-10.

RESUMO

A COVID-19, doença causada pelo SARS-CoV-2, surgiu em Wuhan, na China no final de 2019. Em poucos meses se disseminou pelo mundo, infectando pessoas de todos os continentes e causando milhões de mortes. Os idosos e com doenças crônicas, como hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares integram um grupo de risco mais vulnerável à COVID-19. Estes pacientes costumam utilizar fármacos de uso contínuo para tratamento destas comorbidades. No início da pandemia, suspeitava-se que alguns destes fármacos poderiam estar relacionados à maior susceptibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2 e efeitos danosos sobre a evolução da doença. Sendo assim, buscou-se investigar a hipótese de que a utilização de fármacos de uso contínuo tivesse influência prejudicial sobre os desfechos da COVID-19. Esta investigação se deu em duas etapas. Na primeira parte, realizou-se uma análise observacional prospectiva descritiva com dados de 63 pacientes admitidos na Emergência Respiratória do HU-UFSC/EBSERH que tiveram diagnóstico confirmado para COVID-19 entre julho de 2020 e janeiro de 2021. Os dados coletados estavam relacionados às características demográficas, manifestações clínicas da COVID-19, doenças crônicas/comorbidades e medicamentos de uso contínuo utilizados pelos pacientes. A amostra foi composta por uma maioria de homens, com idade média de 48 anos, originários em sua maior parte de Florianópolis. As manifestações clínicas mais presentes foram febre, tosse e dispneia. As comorbidades mais prevalentes entre os pacientes da amostra foram hipertensão e diabetes mellitus. Consequentemente, os fármacos de uso contínuo mais utilizados foram os inibidores do sistema renina-angiotensina aldosterona (iSRAA) e a metformina. Como não houve mortalidade na amostra, a evolução clínica da COVID-19 foi mensurada em tempo de internação e necessidade de UTI. Em decorrência da amostra reduzida, não foi possível afirmar que os medicamentos de uso contínuo utilizados pelos pacientes tiveram impacto sobre a COVID-19. Sendo assim, foi executada a segunda etapa deste trabalho. Realizou-se uma pesquisa na literatura por meio das bases de dados, na qual se buscaram estudos que demonstrassem o entendimento atual entre o uso prévio dos iSRAA e da metformina sobre a evolução da infecção. A partir das referências selecionadas, foi realizada uma revisão narrativa da literatura. Os resultados dos estudos foram qualificados como benéficos, neutros e prejudiciais. Após análise, não foi possível concluir que o uso dos iSRAA e da metformina estivesse relacionado a piores desfechos da COVID-19. Os estudos reforçam que uso destes fármacos não deve ser interrompido durante a pandemia. Serão necessários estudos mais aprofundados para determinar em quais doses e a partir de quanto tempo de tratamento estes fármacos começam a desempenhar seus efeitos benéficos.

Palavras-chave: COVID-19; medicamentos de uso contínuo; anti-hipertensivos; inibidores do sistema renina-angiotensina aldosterona; metformina.

ABSTRACT

COVID-19 is a disease caused by SARS-CoV-2 and appeared first in Wuhan, China. It took a few weeks to spread through the world and infect people around all continents, causing millions of deaths. The elderly and those with chronic diseases, such as hypertension, diabetes, and cardiovascular diseases, are part of a risk group that is more vulnerable to COVID-19. These patients usually use drugs to treat these comorbidities. At the beginning of the pandemic, it was suspected that some of these drugs could be related to greater susceptibility to SARS-CoV-2 infection and harmful effects on disease progression. Therefore, we sought to investigate the hypothesis that the use of continuous-use drugs had a harmful influence on the outcomes of COVID-19. This research took place in two stages. In the first part, a descriptive prospective observational analysis was carried out with data from 63 COVID-19-confirmed diagnosis patients admitted to the Respiratory Emergency Department at HU-UFSC/EBSERH between July 2020 and January 2021. The collected data were related to demographic characteristics, clinical manifestations of COVID-19, comorbidities, and continuous use of medications used by patients. The sample consisted of a majority of men, with an average age of 48 years, mainly from Florianópolis. The most common clinical manifestations were fever, cough, and dyspnea. The most prevalent comorbidities among the patients were hypertension and diabetes mellitus. Consequently, the most used continuous-use drugs were renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) and metformin. As there was no mortality in the sample, the clinical evolution of COVID-19 was measured in length of stay and need for ICU. Due to the reduced sample, it was not possible to state that the continuous use medications used by patients had an impact on COVID-19. Therefore, the second stage of this work was carried out. A literature search was carried out using databases, in which studies were sought that demonstrated the current understanding between the previous use of RAASi and metformin on the evolution of the infection. From the selected references, a narrative review of the literature was carried out. The results of the studies were classified as beneficial, neutral, and harmful. Upon analysis, it can be concluded that RAASi and metformin do not appear to be linked to the worsening course of COVID-19. Studies reinforce that the use of these drugs should not be interrupted during the pandemic. More studies will be necessary to determine at what doses and from how long of treatment these drugs begin to exert their beneficial effects.

Keywords: COVID-19; drugs for continuous treatment; antihypertensive drugs; renin-angiotensin aldosterone system inhibitors; metformin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Quatro momentos da pandemia.	29
Figura 2 – A evolução da pandemia e a coleta de dados.	30
Figura 3 – Formulário de coleta de dados.	32
Figura 4 – Fluxograma da primeira parte do trabalho.	33
Figura 5 – Fluxograma da segunda parte do trabalho.	37
Figura 6 – Distribuição dos grupos da amostra com relação às comorbidades e ao uso contínuo de medicamentos.	46
Figura 7 – Tempo de internação e necessidade de UTI.	48
Figura 8 – Quantidade de fármacos usados, número de pacientes e média de idade.	49
Figura 9 – Quantidade de fármacos usados, tempo de internação e necessidade de UTI.	52
Figura 10 – Fármacos usados, tempo de internação e necessidade de UTI.	53
Figura 11 – Distribuição dos desfechos relacionados ao uso de anti-hipertensivos iSRAA.	62
Figura 12 – Distribuição dos desfechos relacionados ao uso de antidiabéticos.	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características demográficas da amostra.	38
Tabela 2 – Manifestações clínicas da COVID-19 apresentadas pelos pacientes do estudo.	39
Tabela 3 – Comorbidades reportadas na admissão dos pacientes com COVID-19... ..	41
Tabela 4 – Comorbidades nos pacientes internados na UTI.	42
Tabela 5 – Utilização de fármacos de uso contínuo.	43
Tabela 6 – Características dos pacientes com comorbidades não tratados com fármacos de uso contínuo.	44
Tabela 7 – Estudos que relatam os efeitos do uso dos anti-hipertensivos iSRAA sobre a COVID-19.	63
Tabela 8 – Estudos que relatam os efeitos do uso da metformina sobre a COVID-19.	84

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios de inclusão na pesquisa.	27
Quadro 2 – Termos pesquisados na revisão da literatura.	34
Quadro 3 – Estudos relacionados aos fármacos iSRAA.	61
Quadro 4 – Estudos relacionados aos fármacos antidiabéticos.	82

LISTA DE ABREVIATURAS

AGHU – Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários

Anti-HAS – Anti-hipertensivos

BB – Beta-bloqueadores

BCC – Bloqueadores de canais de cálcio

BRA – Bloqueadores dos receptores de angiotensina

CAAE – Certificado de apresentação de apreciação ética

CEP – Comitê de ética e pesquisa

CNS – Conselho Nacional de Saúde

COVID-19 – Doença do Coronavírus 2019 (do inglês, *Coronavirus Disease 2019*)

DCV – Doença cardiovascular

DM – Diabetes mellitus

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

EBSERH – Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares

ECA2 – Enzima conversora de angiotensina 2

EUA – Estados Unidos da América

FC – Frequência cardíaca

FR – Frequência respiratória

GEP – Gerência de Ensino e Pesquisa

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HCoV – Coronavírus que infectam humanos (do inglês, *human coronaviruses*)

HIV – Vírus da imunodeficiência humana (do inglês, *human immunodeficiency vírus*)

HU – Hospital Universitário

iDPP-4 – Inibidores da dipeptidil-peptidase 4

iECA – Inibidores da enzima conversora de angiotensina 2

iSRAA – Inibidores do Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona

MERS-CoV – Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (do inglês, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*)

MUC – Medicamentos de uso contínuo

OMS – Organização Mundial da Saúde

RT-PCR – Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (do inglês, *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*)

SARS-CoV – Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (do inglês, *severe acute respiratory syndrome coronavirus*)

SARS-CoV-2 – Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (do inglês, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

SRAA – Sistema renina-angiotensina aldosterona

SRAG – Síndrome respiratória aguda grave

TCLE – Termo de consentimento livre esclarecido

UFSC – Universidade Federal de Santa Catarina

UTI – Unidade de terapia intensiva

VM – Ventilação mecânica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	TRANSMISSÃO	19
1.2	DIAGNÓSTICO	19
1.3	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E SEVERIDADE	20
1.4	GRUPOS DE RISCO	21
1.5	JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE	23
2	OBJETIVOS	24
2.1	OBJETIVO GERAL	24
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
3	MATERIAIS E MÉTODOS	25
3.1	ASPECTOS ÉTICOS	25
3.2	TIPO DE ESTUDO	25
3.3	LOCAL DO ESTUDO	26
3.4	POPULAÇÃO E AMOSTRA	26
3.5	COLETA DOS DADOS	27
3.6	ANÁLISE DOS DADOS	31
3.7	REVISÃO DA LITERATURA	34
3.8	PRODUTO TÉCNICO/TECNOLÓGICO	36
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
4.1	PARTE 1: ANÁLISE DA AMOSTRA	38
4.1.1	Características gerais da amostra.	38
4.1.2	Manifestações clínicas da COVID-19: sinais e sintomas	39
4.1.3	Comorbidades	40

4.1.4	Fármacos de uso contínuo	42
4.1.5	Divisão da amostra em grupos	43
4.2	PARTE 2: REVISÃO DA LITERATURA	54
4.2.1	Impacto da terapia com inibidores do sistema renina-angiotensina aldosterona na evolução da covid-19: uma análise crítica	54
4.2.1.1	<i>iSRAA, hospitalização e tempo de internação</i>	56
4.2.1.2	<i>iSRAA, necessidade de UTI e de ventilação mecânica</i>	57
4.2.1.3	<i>iSRAA e a mortalidade por COVID-19</i>	58
4.2.2	Impacto da terapia com fármacos hipoglicemiantes na evolução da COVID-19: uma análise crítica	78
4.2.2.1	<i>Metformina</i>	79
4.2.2.1.1	<i>A metformina e os desfechos da COVID-19</i>	80
4.2.2.2	<i>Insulina</i>	81
4.3	LIMITAÇÕES	89
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	90
	REFERÊNCIAS	93
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO	114
	APÊNDICE B – INFOGRÁFICO DA PESQUISA	117

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, a capital da província de Hubei, na China, foram reportados os primeiros casos de uma pneumonia com etiologia desconhecida. As informações iniciais apontaram para o surgimento de uma epidemia causada por um novo tipo de coronavírus. Os coronavírus são responsáveis por desenvolver várias doenças em mamíferos e aves. Os membros da família dos coronavírus recebem este nome por apresentarem em sua superfície proteínas espiculares, que os fazem ter o aspecto semelhante ao de uma coroa – termo derivado do latim “*corona*”. Os coronavírus causam uma variedade de infecções respiratórias e gastrointestinais com graus de gravidades diferentes em animais como porcos, aves, morcegos, vacas e camundongos. Os coronavírus que infectam humanos (HCoV, do inglês *human coronaviruses*) figuram entre os principais patógenos causadores de infecções respiratórias nos seres humanos, sendo mais comuns as infecções leves do trato respiratório superior. Os HCoV são os responsáveis por até 30% dos casos de resfriado comum em crianças e adultos. Apesar da maioria das cepas causarem infecções respiratórias leves e autolimitadas, novos coronavírus são conhecidos por representarem ameaças significantes à saúde pública e ganharam grande destaque na história recente devido ao seu papel de causadores de surtos e epidemias pelo mundo (CHAVEZ *et al.*, 2020; ROTHAN; BYRAREDDY, 2020).

Os exemplos de coronavírus previamente conhecidos são o vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV, do inglês *severe acute respiratory syndrome*) e o vírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV, do inglês *Middle East respiratory syndrome*). (CHAVEZ *et al.*, 2020; ROTHAN e BYRAREDDY, 2020). O SARS-CoV foi identificado em 2002 na província de Guandong, na China. Até ser contido em 2003, causou 744 mortes pelo mundo entre mais de 8 mil casos. Em 2012 o MERS-CoV foi detectado na Arábia Saudita e se espalhou pelo mundo causando 858 mortes em meio a mais de 2400 casos. E mais recentemente, o coronavírus da síndrome respiratória aguda 2 (SARS-CoV-2, do inglês *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), identificado em Wuhan na China no final de 2019, e causador da atual pandemia. O novo coronavírus causou mais de 6,5 milhões de mortes em 629 milhões de casos em todo o planeta até dezembro de 2022 (KAYE *et al.*, 2020; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022). O SARS-CoV-2 é o vírus responsável por causar a doença denominada *Coronavirus Disease 2019* (COVID-

19). Levando-se em consideração o grande número de pessoas infectadas que tiveram contato prévio com um mercado chinês em Wuhan, no qual se vendiam frutos do mar e animais silvestres vivos para consumo humano, acredita-se que a COVID-19 teve origem como uma zoonose (ROTHAN e BYRAREDDY, 2020).

A epidemia causada pelo SARS-CoV-2 foi declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional em 30 de janeiro de 2020 (CHAVEZ *et al.*, 2020). Já em março de 2020 a maioria dos novos casos de COVID-19 foram reportados em países da Europa, como Itália, Espanha e Alemanha e nos Estados Unidos (ZHENG *et al.*, 2020). Em 11 de março de 2020, a OMS classificou a COVID-19 como uma pandemia (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2020). Em poucas semanas, os sistemas de saúde de inúmeras regiões densamente povoadas foram colapsando um a um devido à chegada maciça de pacientes com COVID-19, algo até então sem precedentes. A falta de leitos, recursos humanos e medicamentos resultou em uma onda crescente de mortes provocadas pela infecção em todos os continentes. Como consequência, os governos de praticamente todos os países fecharam suas fronteiras e decretaram medidas severas de distanciamento social e *lockdowns* para conter a doença. A pandemia da COVID-19 é a pior crise de saúde que atingiu a humanidade no intervalo de pouco mais de um século. A situação se tornou ainda mais grave porque durante um longo tempo após o surgimento da COVID-19 não existiam vacinas ou terapias eficazes disponíveis para o tratamento da doença (SPETH, 2020).

O Brasil registrou seu primeiro caso da doença em março de 2020. Em junho de 2020, momento de idealização deste trabalho, o país contabilizava mais de 40 mil mortes causadas pela COVID-19 (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 2020). De acordo com dados disponibilizadas pela Organização Mundial da Saúde (2022), até a primeira semana de dezembro de 2022 foram confirmados mais de 629 milhões de casos de COVID-19 e um número superior a 6,5 milhões de mortes em todo o mundo. Cerca de dois anos e meio após a confirmação do primeiro caso de infecção no Brasil, as mortes por COVID-19 no país ultrapassaram 688 mil entre quase 35 milhões de casos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2022). O município de Florianópolis registrou no mesmo período mais de 194 mil casos confirmados e 1300 óbitos causados pela COVID-19 (FLORIANÓPOLIS, 2022).

1.1 TRANSMISSÃO

Desde as primeiras observações realizadas, ficou evidente que a transmissão de pessoa para pessoa é a maneira mais provável de se propagar a infecção da COVID-19. A transmissão pode ocorrer pelo contato direto entre pessoas ou por meio das gotículas respiratórias e geração de aerossóis disseminados através da fala e da expiração, da tosse e dos espirros dos indivíduos infectados. Após a transmissão, a média de tempo para incubação do SARS-CoV-2 é de aproximadamente 5 dias. Dependendo da idade e das condições do sistema imunológico do paciente, o período entre o surgimento dos primeiros sintomas da COVID-19 e a morte do indivíduo nos casos fatais pode variar entre 6 e 41 dias (ROTHAN e BYRAREDDY, 2020). A compreensão de como se dá a disseminação do novo coronavírus foi primordial para se desenvolver políticas de saúde pública e medidas efetivas de prevenção e controle de infecção e interromper a sua cadeia de transmissão. A OMS, através do seu plano estratégico de preparação e resposta à COVID-19 teve como objetivo primordial suprimir a transmissão do SARS-CoV-2 a fim de controlar a pandemia de COVID-19 bem como os prejuízos à saúde e as mortes por ela provocados. Para isso, a OMS recomendou uma série de medidas para evitar a transmissão do SARS-CoV-2: lavar as mãos com água e sabão ou higienizar com álcool em gel; manter o distanciamento social sempre que possível; evitar locais fechados, contatos próximos e aglomeração de pessoas; manter a ventilação adequada e garantir a limpeza e desinfecção apropriada dos ambientes. No início do surto foi orientado que se mantivesse a “etiqueta respiratória”: cobrir a boca e o nariz ao tossir ou espirrar. Porém, em abril de 2020, com o avanço acelerado dos casos de COVID-19, a OMS passou a recomendar o uso máscaras em lugares públicos com potencial risco de transmissão comunitária, onde medidas como distanciamento físico não era possível (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2020).

1.2 DIAGNÓSTICO

Os testes diagnósticos mais usados para identificar a infecção pelo SARS-CoV-2 são o teste biomolecular RT-PCR (do inglês *reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) e os testes rápidos de antígeno. Os resultados destes testes podem variar de acordo com o tempo de infecção (SETHURAMAN *et al.*, 2020). O RT-PCR é

o teste mais confiável e mais comumente usado para diagnóstico da COVID-19. As amostras são coletadas com auxílio de *swabs* a partir da nasofaringe. O RNA viral é detectado a partir do primeiro dia de sintomas e tem seu pico de detecção dentro da primeira semana após o início dos sintomas na maioria dos pacientes com infecção sintomática. Outro teste diagnóstico que se popularizou pela sua acessibilidade, preço, e rapidez no resultado foi o teste rápido de antígeno da COVID-19. O teste rápido de antígeno é um teste imunocromatográfico que detecta as proteínas virais. O teste rápido da COVID-19 tem como vantagens ser portátil, de não precisar ser feito em um estabelecimento de saúde, fácil preparação e execução, não precisar de um operador especializado para realizá-lo, e de apresentar o resultado em poucos minutos (DINNES *et al.*, 2022; IYER *et al.*, 2020; SETHURAMAN *et al.*, 2020).

1.3 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E SEVERIDADE

A infecção pela COVID-19 pode ser assintomática ou apresentar uma variedade de sintomas. Embora possa haver transmissão do SARS-CoV-2 a partir de pacientes assintomáticos, é menos comum que a doença se desenvolva inteiramente sem sintomas (KAYE *et al.*, 2020). A forma sintomática da doença foi é muito mais frequente, e varia desde manifestações clínicas leves no trato respiratório, semelhantes ao resfriado, até a doença grave que pode levar à morte (SYNOWIEC *et al.*, 2021). As manifestações clínicas mais comuns nas fases iniciais da COVID-19 são febre, dispneia, tosse e fadiga. Outros sinais e sintomas relatados incluem redução ou perda do olfato (anosmia) e do paladar (ageusia), coriza, cefaleia e diarreia. Os exames de imagem mostram infiltrados em “vidro fosco” bilaterais característicos nos pulmões que estão associados à dispneia e à hipoxemia (ACOSTA *et al.*, 2022; BIANCOLELLA *et al.*, 2022; ROTHAN e BYRAREDDY, 2020).

A COVID-19 pode ser classificada de acordo com a severidade como doença leve, moderada, grave ou crítica. A doença leve é autolimitada, afeta as vias aéreas superiores e resulta em envolvimento limitado dos pulmões, sem evidência de pneumonia ou hipóxia. A forma moderada da doença caracteriza-se pela evidência de pneumonia. No início da pandemia, aproximadamente 80% dos casos correspondiam a pessoas que desenvolviam as formas leve e moderada da COVID-19. A infecção grave ocorria em até 15% dos casos e é caracterizada por dispneia, hipoxemia,

taquipneia, danos cardiovasculares e comprometimento mais extenso dos pulmões. A forma crítica da COVID-19 representava até 5% dos casos e é caracterizada por insuficiência respiratória, disfunção orgânica, choque séptico e frequentemente é agravada pela síndrome respiratória aguda grave (SRAG) (BIANCOLELLA *et al.*, 2022; KAYE *et al.*, 2020).

Em mais de dois anos de pandemia, já se compreendeu que a COVID-19 é uma doença multissistêmica, mas que envolve principalmente o sistema respiratório. As manifestações clínicas da doença ainda são bastante heterogêneas, e os sinais e sintomas clássicos continuam sendo febre, tosse seca e dificuldades respiratórias. Entretanto, em algumas pessoas os sintomas podem persistir entre 4 semanas até 1 ano após a resolução da fase aguda da COVID-19. Esta condição é denominada de síndrome pós-COVID-19, ou *long COVID-19*, e é caracterizada pela persistência de fadiga, cefaleia e anosmia e o surgimento de ansiedade e estados depressivos. Os sistemas envolvidos na pós-COVID-19 são principalmente o respiratório, musculoesquelético, cardiovascular e o neurológico. Os mecanismos que levam à persistência dos sinais e sintomas ainda precisam ser compreendidos (ACOSTA *et al.*, 2022; BIANCOLELLA *et al.*, 2022).

1.4 GRUPOS DE RISCO

As doenças crônicas e comorbidades são fatores de risco que podem contribuir para que a COVID-19 evolua para a sua forma grave. Comorbidades como hipertensão, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, doenças cerebrovasculares e doenças respiratórias estão relacionadas aos desfechos piores da COVID-19. Pacientes idosos também apresentam maior risco de morbidade e mortalidade. A fragilidade da saúde determinada pelo envelhecimento faz com que os idosos sejam mais vulneráveis às consequências da resposta inflamatória exacerbada, do dano tecidual e da disfunção orgânica promovida pela COVID-19. Os indivíduos imunocomprometidos, pacientes oncológicos e tabagistas também fazem parte do grupo de risco da doença. Além disso, gestantes podem ser mais vulneráveis à infecção pelo SARS-CoV-2 se comparadas à população geral (CHAVES *et al.*, 2020; KAYE *et al.*, 2020). Em geral, os indivíduos que integram estes grupos de risco são tratados com fármacos de uso contínuo. Estes medicamentos representam grande

importância no tratamento de doenças crônico-degenerativas relacionadas, entre outras causas, ao envelhecimento da população (PANIZ *et al.*, 2008). O sedentarismo e a má alimentação, associados ao estresse e ao envelhecimento, contribuem para que essas comorbidades estejam cada vez mais presentes na vida das pessoas.

A hipertensão, o diabetes e as doenças cardiovasculares são altamente prevalentes nos pacientes com COVID-19 grave (ABAJO *et al.*, 2021). Atualmente, o tratamento das doenças cardiovasculares é feito com uma variedade de medicamentos. Os fármacos inibidores do sistema renina-angiotensina aldosterona (iSRAA), entre os quais se incluem os bloqueadores dos receptores de angiotensina 2 (BRA) e os inibidores da enzima conversora de angiotensina 2 (iECA), são parte do tratamento de primeira linha para hipertensão e outras doenças cardiovasculares. Entretanto, logo no início da pandemia cogitou-se a possibilidade de que o tratamento com iSRAA pudesse aumentar o risco de infecção e de se desenvolver a forma mais grave ou fatal da COVID-19. Até aquele momento, o efeito dos fármacos anti-hipertensivos sobre o curso da doença era incerto (FANG, KARAKIULAKIS e ROTH, 2020; LIU *et al.*, 2021).

A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é o receptor responsável pela ligação do SARS-CoV-2 às células do hospedeiro. A ECA2 é amplamente expressa no coração, nos rins, nos pulmões e nos vasos. A função da ECA2 no sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) é de promover a conversão da angiotensina 2 a angiotensina 1,7. Esta última age como vasodilatador e confere efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios protetores ao sistema cardiovascular (ABAJO *et al.*, 2020). A expressão da ECA2 encontra-se aumentada nos pacientes com diabetes mellitus (FANG, KARAKIULAKIS e ROTH, 2020). O uso de fármacos BRA e iECA está relacionado ao aumento da expressão e da atividade da ECA2. Porém, os efeitos positivos desses anti-hipertensivos podem estar acompanhados de um efeito prejudicial. A regulação positiva da ECA2 pode facilitar a invasão e replicação do SARS-CoV-2. A SRAG decorrente da COVID-19 regula de forma negativa a expressão da ECA2. Esta baixa expressão da ECA2 leva à ativação excessiva do SRAA e agravamento da pneumonia causada pela COVID-19 (MUSTAFIC *et al.*, 2021). Com base neste conjunto de evidências, iniciaram-se os questionamentos de que a inibição do SRAA pelos fármacos anti-hipertensivos poderia levar ao maior risco de eventos prejudiciais relacionados à COVID-19 através da expressão da ECA2 e do

aumento da carga viral (FANG, KARAKIULAKIS e ROTH, 2020; LIU *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2021). É importante reforçar que a hipertensão e as doenças cardiovasculares, inclusive as relacionadas ao diabetes mellitus, são a razão pela qual os iSRAA são amplamente utilizados (ABAJO *et al.*, 2021).

1.5 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

Os pacientes que possuem fatores de risco como idade avançada, doenças relacionadas à síndrome metabólica e comorbidades como hipertensão, diabetes e obesidade são presumivelmente susceptíveis a evoluir para as formas mais graves e fatais da COVID-19. Frequentemente são prescritos medicamentos de uso contínuo para o tratamento de algumas destas condições. Os iSRAA, por exemplo, são habitualmente prescritos para os pacientes com hipertensão, diabetes e outras doenças cardiovasculares.

Como mencionado anteriormente, o SARS-CoV-2 liga-se à ECA2 para acessar o interior das células do hospedeiro. Como os iECA e os BRA podem aumentar a expressão de ECA2, cogitou-se que o uso contínuo destas classes de fármacos seria capaz de contribuir com a entrada do vírus nas células. Essa invasão celular facilitada poderia conduzir a um pior prognóstico da COVID-19. No início da pandemia, essas informações fizeram com que a segurança da utilização dos fármacos iSRAA fosse questionada e que fossem até mesmo consideradas sua interrupção ou substituição. Assim como a hipertensão, uma variedade de doenças crônicas é tratada através do uso de longo prazo de fármacos. Tais fatos nos levariam a refletir que o tratamento crônico com estes e outros medicamentos seria capaz de exercer algum efeito sobre os pacientes com COVID-19. Por esta razão buscamos avaliar a hipótese de que a utilização de fármacos de uso contínuo poderia impactar negativamente na evolução da COVID-19 entre os pacientes admitidos na Emergência Respiratória do HU-UFSC/EBSERH.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar se a utilização de fármacos de uso contínuo influencia a evolução da COVID-19.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Caracterizar aspectos demográficos da amostra estudada;
- b) Sumarizar as manifestações clínicas associadas à COVID-19 relatadas e detectadas no momento da admissão na emergência respiratória do HU-UFSC/EBSERH;
- c) Categorizar as doenças crônicas/comorbidades apresentadas pelos pacientes admitidos;
- d) Listar os fármacos de uso contínuo utilizados pelos pacientes admitidos em virtude do diagnóstico de COVID-19;
- e) Verificar se os fármacos podem influenciar a evolução clínica de pacientes hospitalizados em virtude da COVID-19;
- f) Descrever o entendimento atual acerca da influência de fármacos e/ou classes de fármacos sobre a evolução e severidade da COVID-19;
- g) Elaborar um infográfico para informar os profissionais da saúde e a população sobre os resultados do trabalho e a importância de continuar o tratamento com medicamentos de uso contínuo durante a COVID-19.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa protocolado com o número 061/2020 foi analisado e aceito pela Comissão de Avaliação de Projetos de Pesquisa da Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP) da instituição HU-UFSC/EBSERH e aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) sob o CAAE 3392682.6.0000.0121. O estudo respeita a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que considera importante o respeito à dignidade humana e especial proteção aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos. Logo após a confirmação do diagnóstico de COVID-19, foi solicitada a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A) para todos os pacientes. Os dados coletados foram utilizados somente para fins da pesquisa em questão. Não foram nem serão divulgados dados que permitam a identificação dos participantes.

3.2 TIPO DE ESTUDO

A primeira parte deste trabalho foi uma análise prospectiva realizada por meio de observação e descrição dos dados dos pacientes, coletados após a confirmação do diagnóstico por COVID-19, no período entre julho de 2020 e janeiro de 2021 (Figura 1). Os pacientes foram separados em três grupos de acordo com a presença de comorbidades e a utilização de fármacos de uso contínuo para seu tratamento. Um grupo com pacientes sem comorbidades, um segundo grupo contendo pacientes com comorbidades e que faziam uso de fármacos de uso contínuo, e por fim um terceiro grupo com pacientes que possuíam comorbidades não tratadas. Houve a comparação entre tempo de internação, necessidade de UTI e mortalidade entre estes grupos.

Tendo em vista os resultados obtidos, os avanços positivos alcançados com a vacinação da população e a variedade de estudos que surgiram envolvendo esse tema, a segunda parte deste trabalho foi uma revisão narrativa da literatura, realizada por meio da pesquisa nas bases de dados abrangendo estudos relacionados à utilização de fármacos de uso contínuo e a influência deles na severidade e na mortalidade da COVID-19.

3.3 LOCAL DO ESTUDO

Em abril de 2020, em decorrência da súbita explosão de casos e da confirmação das primeiras mortes por COVID-19 no Brasil, o Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC/EBSERH), localizado na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), em Florianópolis, iniciou a execução do seu plano de contingência da infecção (Figuras 1 e 2). Parte deste plano compreendia a separação dos atendimentos entre a Emergência Geral e a Emergência Respiratória. Este estudo foi realizado na Emergência Respiratória, criada naquele momento. A unidade admitia todos os casos suspeitos e confirmados de COVID-19, garantindo o isolamento dos pacientes que apresentavam sintomas respiratórios, o que incluía também doentes com outras condições respiratórias infectocontagiosas.

Após a confirmação do diagnóstico de COVID-19, os pacientes eram transferidos da Emergência Respiratória para outras unidades de internação específicas, nas quais permaneciam em isolamento respiratório de acordo com a gravidade do seu quadro clínico. As unidades inicialmente designadas com este propósito no HU-UFSC/EBSERH foram a Clínica Médica 1, na qual permaneciam os pacientes com doença leve a moderada, e a Unidade de Terapia Intensiva Respiratória (UTI-COVID-19), na qual se tratavam os pacientes com a forma grave ou crítica da COVID-19. Com o aumento da demanda ocasionado pelo agravamento da pandemia de COVID-19 os pacientes com sintomas respiratórios eram transferidos para outras unidades de internação antes mesmo da confirmação do diagnóstico.

3.4 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A amostra foi composta por dados de prontuários de 63 pacientes admitidos na Emergência Respiratória que tiveram necessidade de internação hospitalar com diagnóstico de COVID-19 confirmados. Foram considerados confirmados os testes com resultados “reagente” ou “detectável”, realizados em qualquer unidade de saúde antes da internação ou no próprio HU-UFSC/EBSERH. Os dados foram coletados entre julho de 2020 e janeiro de 2021, após a autorização pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFSC e a autorização da participação dos pacientes na pesquisa por meio da assinatura do TCLE. Os critérios considerados para inclusão e exclusão neste estudo são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Critérios de inclusão na pesquisa.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Idade igual ou superior a 18 anos	Idade inferior a 18 anos
COVID-19 positivo	COVID-19 negativo ou indeterminado
Autorização por assinatura do TCLE	Não autorizou ou não estava em condições de assinar o TCLE

Fonte: Elaborado pelo autor.

3.5 COLETA DOS DADOS

Os dados foram coletados diretamente dos prontuários dos pacientes que aceitaram participar do estudo, pelo acesso através do sistema “Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários” (AGHU). Dados complementares de admissões, evoluções e exames laboratoriais presentes no sistema “Administração Hospitalar” do próprio HU-UFSC/EBSERH foram incluídos quando disponíveis. As informações obtidas nestes dois sistemas citados são correspondentes às informações presentes nos prontuários físicos. A coleta realizada por meio destes sistemas teve como objetivo facilitar e agilizar a obtenção das informações, visto que a permanência nas demais áreas de isolamento respiratório, bem como o acesso aos prontuários físicos, eram limitados em razão da pandemia.

Foram coletados dados referentes às informações fornecidas pelo próprio paciente, incluindo sinais e sintomas apresentados e registrados pelos profissionais de saúde responsáveis pela triagem e admissão na Emergência Respiratória. As informações coletadas referiam-se exclusivamente ao momento de internação do paciente (dia zero de internação). Não foram realizadas intervenções junto aos pacientes e/ou aos profissionais de saúde.

As informações foram registradas em um formulário de coleta de dados (Figura 3) e em seguida compiladas em uma planilha do software Excel 365 (Microsoft, EUA) para posterior análise. Foram coletadas as variáveis demográficas sexo, idade e município de procedência. Características dos pacientes como manifestações clínicas da COVID-19, presença de doenças crônicas/comorbidades, utilização de fármacos de uso contínuo, uso crônico de substâncias como álcool, tabaco ou drogas

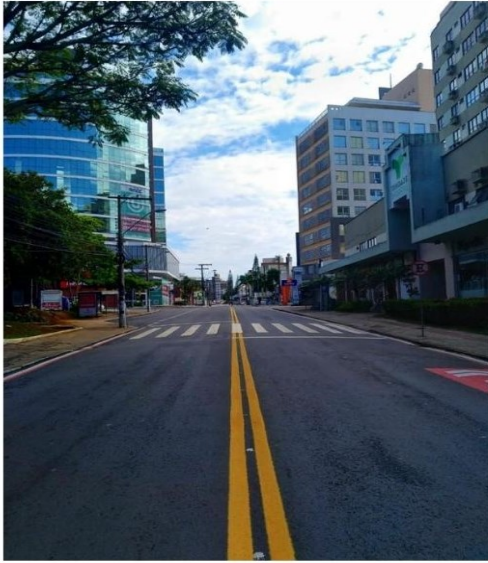
de abuso, e tempo decorrido entre o início dos sintomas até a internação foram compilados.

Como pode ser observado no formulário de coleta dados, a proposta inicial do trabalho envolvia reunir também os registros dos sinais vitais e dos exames laboratoriais correspondentes ao dia de internação do paciente. Entre os parâmetros registrados estariam os sinais vitais do paciente no momento da internação, como temperatura, pressão arterial (PA), frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR), além da avaliação do nível de consciência através da Escala de Coma de Glasgow. Seriam considerados exames laboratoriais realizados em laboratórios externos ou pelo próprio laboratório do HU-UFSC/EBSERH. Os parâmetros laboratoriais coletados seriam referentes ao hemograma, função renal, função hepática, parâmetros bioquímicos relacionados à coagulação sanguínea e marcadores inflamatórios que pudessem ser relevantes para análise da evolução da COVID-19.

Por se tratar de uma doença nova, com processos de trabalho criados para tratar de uma situação emergencial, além de demandas crescentes com os quais as equipes de saúde ainda não estavam bem adaptadas, parece não ter havido uniformidade ou sistematização na solicitação ou disponibilidade dos exames laboratoriais. Deste modo, os resultados que não correspondiam ao dia de internação não foram considerados nem registrados. Portanto, muitos dos dados laboratoriais pretendidos não puderam ser obtidos dos pacientes. Tal fato prejudicou a coleta e qualquer tipo de análise e comparação que poderia ser feita em relação a eles. Além disso, também havia intenção de se saber sobre o uso prévio de medicamento, prescritos ou por meio de automedicação, para tratar os sintomas da COVID-19 antes da internação. Essas informações também se mostraram incertas pela ausência de registro sistematizados.

Os dados coletados que não estavam relacionados exclusivamente à admissão do paciente foram o tempo de internação hospitalar (em dias) e a necessidade ou não de suporte em UTI. O método de realização da pesquisa está ilustrado na Figura 4.

A



B



C



D



Figura 1 – Quatro momentos da pandemia. **A:** Rua deserta no bairro Trindade, em Florianópolis, após Governo do Estado de Santa Catarina declarar situação de emergência. **B:** Tenda montada pelo Exército Brasileiro em frente ao HU-UFSC/EBSERH para triagem dos pacientes com sintomas respiratórios. **C:** O autor paramentado com equipamentos de proteção individual durante sua atividade como Farmacêutico na Emergência Respiratória. **D:** Paciente com COVID-19 grave sendo transferido para UTI. Fonte: Elaborado pelo autor.

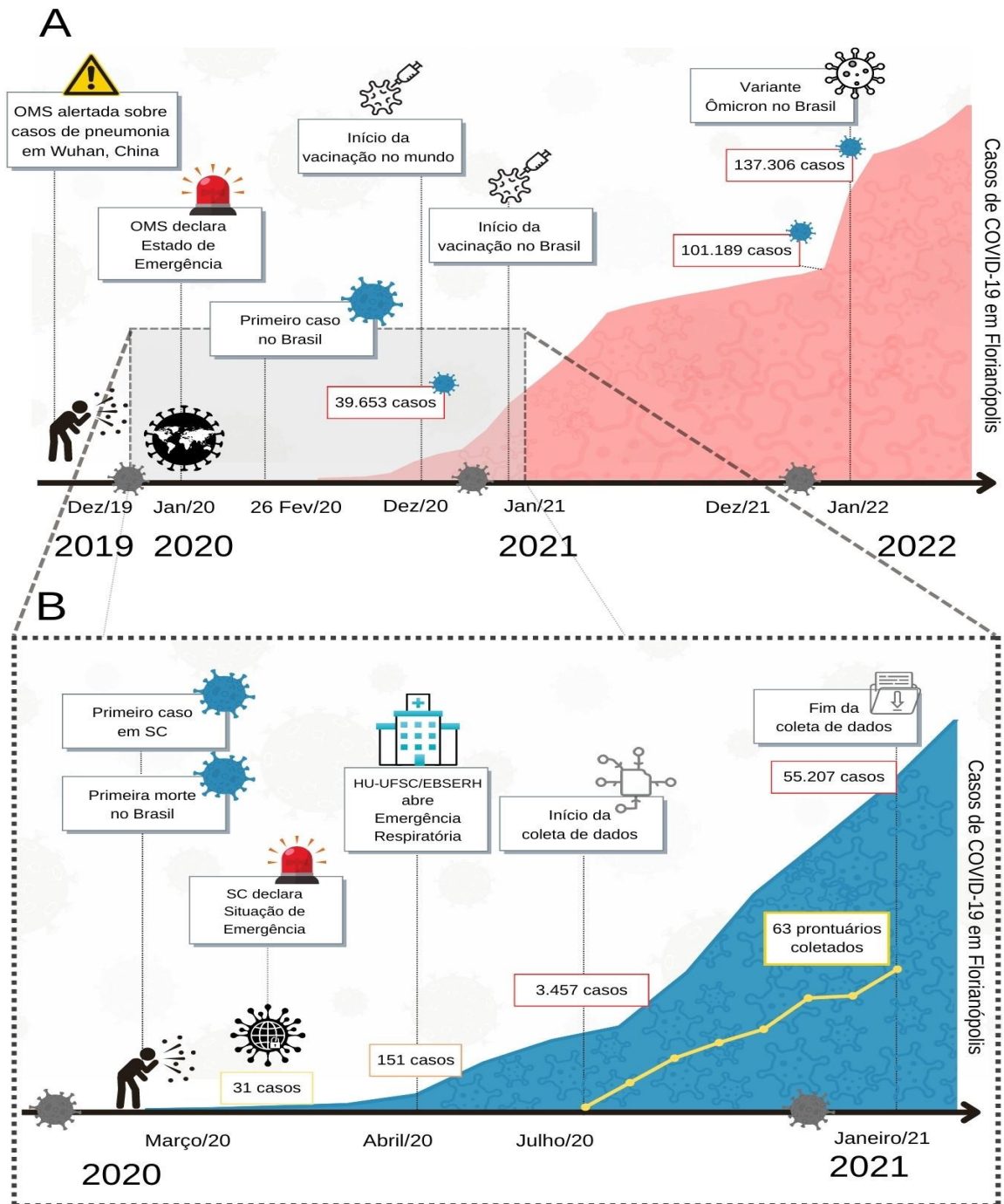


Figura 2 – A evolução da pandemia e a coleta de dados. **A**: Linha do tempo que mostra os acontecimentos históricos da pandemia no mundo e no Brasil até junho de 2022. **B**: Destaque para o período do início da pandemia em Florianópolis (março 2020) e o intervalo da coleta de dados do trabalho (julho de 2020 a janeiro de 2021). Os gráficos mostram os casos acumulados confirmados de COVID-19 em Florianópolis-SC. A linha amarela corresponde ao número de prontuários incluídos no trabalho. OMS: Organização Mundial da Saúde. SC: Santa Catarina. Fonte: Elaborado pelo autor com base nos dados do Covidômetro Floripa, 2022.

3.6 ANÁLISE DOS DADOS

A técnica de amostragem utilizada foi a de amostragem por conveniência devido à vigência da pandemia de COVID-19. Para as análises descritivas das variáveis categóricas foram utilizadas as medidas de frequência relativa e absoluta. Para as variáveis contínuas foram utilizadas as medidas de média e erro padrão. Para identificação dos valores outliers das variáveis contínuas, foi utilizada a ferramenta online GraphPad Outlier Calculator (Dotmatics, EUA), disponível em <https://www.graphpad.com/quickcalcs/grubbs1>. Esta calculadora realiza o teste de Grubbs se o valor mais extremo inserido é um outlier significativo em relação aos demais valores. Para o desenvolvimento dos gráficos, foi utilizado o software GraphPad Prism 9 (GraphPad Software, EUA). Quando possível, os gráficos mostram os pontos individuais plotados, ou *dot plot*.

FORMULÁRIO DE COLETA DE DADOS		
Nome:	Sexo:	Idade:
N° de prontuário	Cidade:	
Data entrada:	Data saída:	Tempo de internação:
Sinais e sintomas:		
Tempo entre início dos sintomas até internação:		
Doenças prévias/ comorbidades () Não () Sim		
Fármacos de uso contínuo () Não () Sim		
Uso crônico de substâncias () Não () Etilista () Tabagista () Drogas		
Sinais vitais (na admissão)		
T °C:	PA (mm/Hg):	FC (bpm):
FR (mrpm):	Sat O ₂ (%):	Glasgow:
Exames laboratoriais (na admissão)		
Hb (g/dL):	Leuco /mm ³ :	
Linf /mm ³ :	Linf (%):	Plaq /mm ³ :
PCR (mg/dL):	Creat (mg/dL):	Ur (mg/dL):
TGO (U/L):	TGP (U/L):	
D-dímero (ng/mL):	BNP-NT (pg/mL):	
Tropo (ng/mL):	CPK (U/L):	
LDH (U/L):	Ferritina (ng/mL):	
Fármacos usados antes da internação/ automedicação:		

Figura 3 – Formulário de coleta de dados. Material utilizado exclusivamente pelo autor para coletar os dados dos prontuários dos pacientes com COVID-19. Parâmetros propostos para a coleta de informações dos pacientes no projeto original do estudo. Fonte: Elaborado pelo autor.

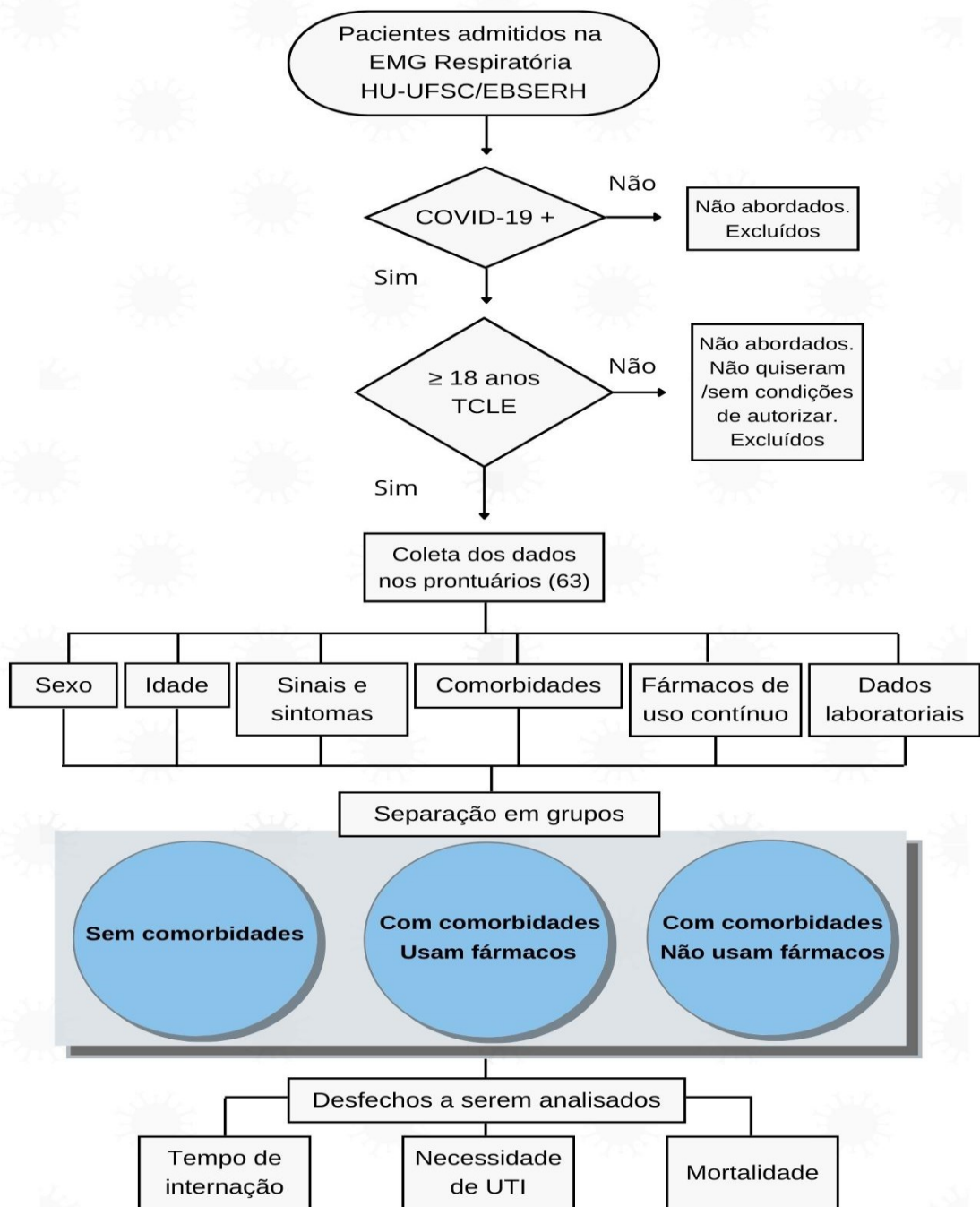


Figura 4 – O fluxograma da primeira parte do trabalho. A seleção dos pacientes através dos critérios de inclusão e a coleta dos dados inicialmente pretendidos. Em seguida, a separação dos pacientes em 3 grupos: i) sem comorbidades, ii) com comorbidades tratadas, iii) com comorbidades não tratadas. Por fim, a análise do tempo de internação, da necessidade de UTI e da mortalidade nestes grupos. EMG: Emergência. TCLE: termo de consentimento livre esclarecido. Fonte: Elaborado pelo autor.

3.7 REVISÃO DA LITERATURA

Para executar a segunda parte deste trabalho foi realizada uma busca na literatura utilizando as bases de dados *Pubmed*, *Scopus*, *Embase* e *Google Acadêmico*. O período de pesquisa estabelecido foi o de referências publicadas entre 2020 e 2022. As referências deveriam abranger trabalhos realizados em pacientes com COVID-19 que sofressem de doenças crônicas. Estes trabalhos deveriam também analisar a relação entre os fármacos mais utilizados no tratamento das comorbidades predominantes nos pacientes deste estudo e seus efeitos sobre a evolução clínica da COVID-19. As comorbidades prevalentes nos pacientes e os medicamentos de uso contínuo mais utilizados foram informações obtidas durante a coleta de dados dos prontuários. Antecipando parte dos resultados para justificar os termos pesquisados na literatura, a hipertensão e o diabetes mellitus foram as comorbidades mais presentes nos pacientes que compunham a amostra deste trabalho. Já os fármacos mais utilizados foram os anti-hipertensivos iSRAA (BRA e iECA) e o hipoglicemiante oral metformina. Portanto, os resultados obtidos na primeira parte deste trabalho conduziram a pesquisa nas bases de dados e a seleção das referências, abrangidas na segunda parte.

A pesquisa das palavras em inglês foi realizada nas bases *Pubmed*, *Scopus* e *Embase*, enquanto as palavras em português foram buscadas no *Google Acadêmico*. Os termos pesquisados são mostrados no Quadro 2 e poderiam ser encontrados em quaisquer dos campos das referências (*all fields*). A versão online do *EndNote Web* (Clarivate Analytics, 2022) foi utilizada como gerenciador das referências resultantes da pesquisa.

Quadro 2 – Termos pesquisados na revisão da literatura

Termos pesquisados	
Em comum	“COVID-19”
Inglês	“ <i>Anti-hypertensive drugs</i> ”, “ <i>antidiabetic drugs</i> ”
Português	“Medicamentos anti-hipertensivos”, “medicamentos antidiabéticos”

Fonte: Elaborado pelo autor.

A Figura 5 mostra como se deu a busca das referências nas bases de dados e sua posterior seleção. A pesquisa resultou em 5405 referências, sendo 5251 em inglês e 154 em português. Como já mencionado, o objetivo foi de encontrar estudos realizados com pacientes que mostrassem os efeitos do tratamento prévio com fármacos anti-hipertensivos (com ênfase nos iSRAA) e antidiabéticos (com ênfase na metformina) sobre a severidade da COVID-19. Primeiramente, foram removidas 812 referências em duplicidade. Em seguida, iniciou-se a seleção pela leitura dos títulos dos trabalhos. Os títulos que não tivessem relação com a COVID-19 e com os fármacos citados, e/ou que se enquadravam nos critérios de exclusão expostos a seguir, foram excluídos.

Ao final deste primeiro processo de triagem, permaneceram 763 referências com características pretendidas presentes nos títulos. Estas referências passaram por outro estágio de seleção, no qual foi realizada a leitura rápida dos resumos e metodologias dos artigos. As referências que não tratavam de trabalhos realizados com pacientes ou que apresentassem as seguintes características, foram excluídas:

- a) Sem acesso à íntegra;
- b) Revisões e meta-análises;
- c) Não revisados por pares;
- d) Relacionadas a outras doenças associadas;
- e) Ensaio *in vitro* e em animais;
- f) Ensaio com candidatos a fármacos ou com uso potencial dos fármacos para tratamento da COVID-19;
- g) Relacionadas a plantas, produtos naturais, fitoterápicos e fitoquímicos;
- h) Relacionadas com alimentos, probióticos, nutrientes e vitaminas;
- i) Não disponíveis em português ou inglês.

Após esta segunda etapa de seleção, restaram 142 referências. Os 142 artigos foram dispostos em duas tabelas. Na primeira tabela foram reunidas as 112 referências relacionadas ao uso de fármacos anti-hipertensivos, com ênfase nos iSRAA. Na segunda tabela, estão relacionados os 30 estudos que dão ênfase ao uso da metformina. As tabelas foram elaboradas relacionando os autores, o ano de publicação, os fármacos utilizados pelos pacientes envolvidos nas pesquisas e os efeitos destes fármacos sobre a evolução da COVID-19. Os resultados foram

qualificados como benéficos, neutros ou prejudiciais de acordo com os desfechos apresentados nos estudos.

Os estudos que evidenciaram relação do uso prévio dos fármacos com efeitos de redução no tempo de internação, menor necessidade de UTI ou menor mortalidade por COVID-19, foram qualificados como resultado benéfico. As referências que, de modo contrário, demonstraram maior vulnerabilidade à infecção, efeitos que levaram ao prolongamento de internação, maior admissão em UTI ou maior taxa de mortalidade relacionados à infecção pelo SARS-CoV-2, foram qualificados como resultado prejudicial. Por fim, os estudos que não demonstraram associação significativa entre uso prévio de fármacos com melhora ou piora dos desfechos relacionados à COVID-19 foram classificados como resultado neutro.

3.8 PRODUTO TÉCNICO/TECNOLÓGICO

Como produto técnico/tecnológico resultante da dissertação, foi desenvolvido um infográfico (APÊNDICE B) que mostra um resumo deste trabalho, apresentando sua justificativa e importância da manutenção dos tratamentos com fármacos de uso contínuo durante a pandemia. As ilustrações que compõem o infográfico foram desenvolvidas por meio do aplicativo online Canva.

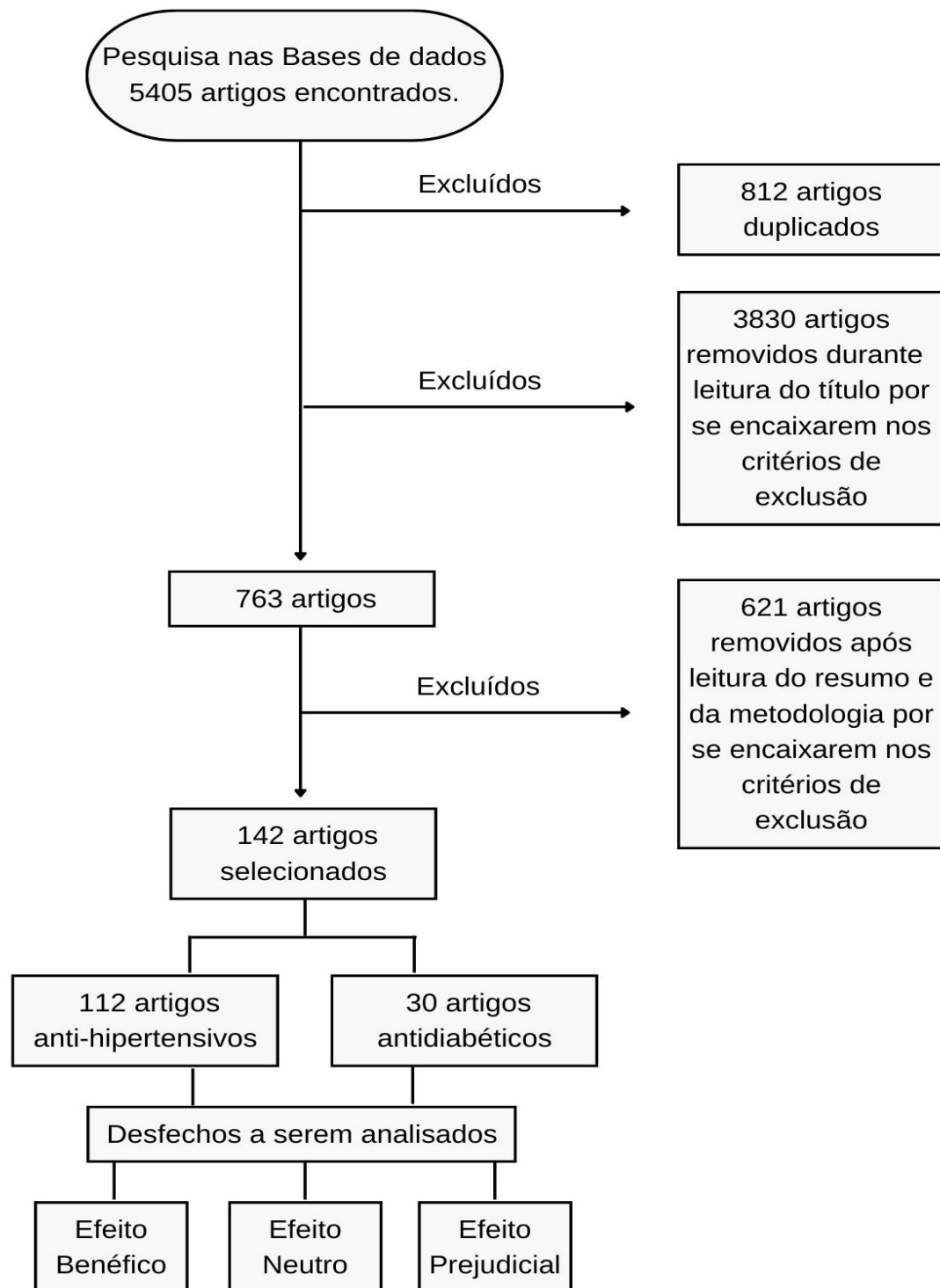


Figura 5 – Fluxograma da segunda parte do trabalho. A figura demonstra a pesquisa na base de dados e a seleção das referências. Fonte: elaborado pelo autor.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 PARTE 1: ANÁLISE DA AMOSTRA

4.1.1 Características gerais da amostra

A amostra foi formada por 63 pacientes internados, inicialmente admitidos na Emergência Respiratória do hospital e que tiveram diagnóstico positivo para COVID-19. Os pacientes foram escolhidos através da amostragem por conveniência. Foi composta por uma maioria de homens (58,7%), com média de idade de 48,0 anos. Aproximadamente um quarto dos indivíduos eram idosos (22,2%). Dois terços dos pacientes eram originários do município de Florianópolis. Não houve mortes entre os indivíduos da amostra. A Tabela 1 detalha as características demográficas da amostra.

Tabela 1 – Características demográficas da amostra.

Variável	n	%	Homens	Mulheres	%H	%M
Amostra	63	100%	37	26	58,7%	41,3%
Idade	48,0±14,3		48,2±14,7	47,7±13,6		
Faixa etária (anos)						
18 – 29	8	12,7%	3	5	8,1%	19,2%
30 – 39	9	14,3%	7	2	18,9%	7,7%
40 – 49	12	19,0%	8	4	21,6%	15,4%
50 – 59	20	31,8%	11	9	29,8%	34,6%
60 – 69	12	19,0%	6	6	16,2%	23,1%
70 – 79	2	3,2%	2	0	5,4%	0,0%
Município de residência						
Florianópolis	42	66,7%	26	16	70,3%	61,5%
São José	7	11,1%	3	4	8,1%	15,4%
Biguaçu	6	9,5%	4	2	10,8%	7,7%
Palhoça	3	4,8%	2	1	5,4%	3,9%
Outros	5	7,9%	2	3	5,4%	11,5%

Idade expressa em média e desvio padrão. Demais valores expressos em números absolutos e porcentagem (%); %H: porcentagem de homens; %M: porcentagem de mulheres.
Fonte: Elaborada pelo autor.

Algumas informações obtidas na literatura sobre a proporção de infectados entre homens e mulheres se apresentam semelhantes. Uma revisão de 151 estudos aponta uma proporção ligeiramente maior de homens sobre mulheres, com 52,27% e 47,73% respectivamente (MESQUITA *et al.*, 2020). A idade média dos pacientes deste estudo foi de $48 \pm 14,3$ anos, e foi aproximada entre homens e mulheres ($48,2 \pm 14,7$ e $47,7 \pm 13,6$ respectivamente).

4.1.2 Manifestações clínicas da COVID-19: sinais e sintomas

As manifestações clínicas da COVID-19 variam de acordo com o indivíduo e com a severidade da doença. A Tabela 2 mostra os principais sinais e sintomas da COVID-19 relatados pelos pacientes deste estudo.

Tabela 2 – Manifestações clínicas da COVID-19 apresentadas pelos pacientes participantes do estudo.

Sinais e Sintomas	n	%	Homens	Mulheres	% Homens	% Mulheres
Dispneia	47	74,6%	28	19	75,7%	73,1%
Tosse	47	74,6%	26	21	70,3%	80,8%
Febre	40	63,5%	25	15	67,6%	57,7%
Mialgia	21	33,3%	13	8	35,1%	30,8%
Sintomas neurológicos	23	36,5%	15	8	40,5%	30,8%
Cefaleia	14	22,2%	7	7	18,9%	26,9%
Dor de garganta	14	22,2%	6	8	16,2%	30,8%
Disgeusia	11	17,5%	6	5	16,2%	19,2%
Anosmia	11	17,5%	7	4	18,9%	15,4%
Diarreia	11	17,5%	5	6	13,5%	23,1%
Náuseas e vômitos	10	15,9%	6	4	16,2%	15,4%
Coriza	7	11,1%	6	1	16,2%	3,8%

Os valores estão expressos em números absolutos de participantes do estudo (n) e porcentagem (%). % Homens: porcentagem em homens. % Mulheres: porcentagem em mulheres. Fonte: Elaborada pelo autor.

As manifestações clínicas da COVID-19 mais observadas foram a dispneia, a tosse e a febre. Esses sinais estavam presentes em mais de 60% dos indivíduos. Outras manifestações clássicas da doença, como a mialgia, cefaleia, perda do olfato e do paladar, dores de garganta e diarreia também estavam evidentes, porém com

menor frequência. Os sintomas neurológicos foram as sensações relatadas pelos pacientes relacionadas a cansaço, esgotamento, fraqueza e falta de disposição física ou mental. Devido à inespecificidade na sua descrição e semelhança, tais sintomas foram agrupados. Apesar de individualmente não possuírem o mesmo conceito, são sensações que têm relação entre si. Os sintomas neurológicos citados nos prontuários destes pacientes foram astenia, fadiga, prostração, mal-estar, confusão mental, adinamia e queda no estado geral. A convulsão foi um sinal neurológico descrito individualmente como causa de admissão de apenas um paciente. Os calafrios foram descritos por 5 pacientes (7,9%). As manifestações gastrintestinais relatadas além da diarreia foram a inapetência, dores abdominais epigastralgia e pirose.

Outros trabalhos realizados relataram a febre, a tosse e a dispneia como as manifestações clínicas prevalentes nos pacientes com COVID-19 (ACOSTA *et al.*, 2022; MESQUITA *et al.*, 2020; TSAI *et al.*, 2021). Estes sintomas coincidiram com os resultados apresentados pelos pacientes deste estudo. Outras manifestações como fadiga e dores musculares foram relatadas com menor frequência em referências pesquisadas (MAQBALI *et al.*, 2021; TSAI *et al.*, 2020). É importante destacar que este trabalho não explorou a intensidade das manifestações clínicas, visto que foram consideradas os sinais e sintomas observados e relatados na admissão na Emergência Respiratória.

4.1.3 Comorbidades

Mais de três quartos dos indivíduos (76,2%) com COVID-19 possuíam alguma comorbidade. Estas estavam proporcionalmente mais presentes nas mulheres do que nos homens (88,5% vs 67,6%). A hipertensão e o diabetes foram as comorbidades mais prevalentes nestes pacientes (Tabela 3). Foram consideradas as comorbidades relatadas nos prontuários dos pacientes. A obesidade foi outra característica frequentemente observada nos indivíduos deste trabalho. Sabe-se que sobrepeso e obesidade estão intimamente ligados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares e metabólicas (BAKER *et al.*, 2022). Os pacientes com asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foram agrupados como portadores de doenças respiratórias. Foram considerados com outras doenças cardiovasculares os pacientes que, além da hipertensão, possuíam histórico de fibrilação atrial, doença

arterial coronariana, doença arterial obstrutiva periférica e quaisquer consequências das DCV, como infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, varizes e amputação de membros inferiores. As neoplasias registradas nos prontuários foram leucemia, câncer de mama e câncer de pulmão. Outras comorbidades foram observadas de forma individual ou em um número muito reduzido de indivíduos, sendo elas doença renal crônica, infecção por HIV, doenças neuropsiquiátricas como depressão e epilepsia, fibromialgia e dor crônica, hiperplasia prostática benigna, imunossupressão pós-transplante hepático, cirrose hepática e gastrite.

Tabela 3 – Comorbidades reportadas nos pacientes com COVID-19.

Comorbidades	n	%	Homens	Mulheres	% H	% M
Sim	48	76,2%	25	23	67,6%	88,5%
Não	15	23,8%	12	3	32,4%	11,5%
Comorbidades						
Hipertensão	24	38,1%	12	12	32,4%	46,2%
Diabetes mellitus	19	30,2%	10	9	27,0%	34,6%
Obesidade	19	30,2%	9	10	24,3%	38,5%
Doenças respiratórias	8	12,7%	4	4	10,8%	15,4%
Outras DCV	7	11,1%	4	3	10,8%	11,5%
Dislipidemia	6	9,5%	3	3	8,1%	11,5%
Hipotireoidismo	6	9,5%	1	5	2,7%	19,2%
Neoplasias	5	7,9%	3	2	8,1%	7,7%
Outras comorbidades	16	25,4%	8	8	21,6%	30,8%

Os valores estão expressos em números absolutos (n) e porcentagem (%) do total de pacientes da amostra; % H: porcentagem em homens; % M: porcentagem em mulheres; DCV: doenças cardiovasculares. Fonte: Elaborada pelo autor.

As comorbidades dos pacientes incluídos em nossa amostra foram semelhantes às relatadas em outros estudos. Por exemplo, Asai *et al.*, (2022), que avaliou pacientes idosos, mostrou presença de comorbidades em mais de 70% dos pacientes hospitalizados com COVID-19. A hipertensão, a obesidade e o diabetes foram as doenças proporcionalmente predominantes nos pacientes. Outras doenças crônicas, correspondem aos achados deste trabalho, e se apresentam em uma proporção menor (ASAI *et al.*, 2022)

Em nossa amostra, quase um terço dos indivíduos internados (30,2%) com COVID-19 tiveram necessidade de suporte em UTI. Enquanto a hipertensão foi a comorbidade mais presente proporcionalmente na amostra geral (38,1%), a obesidade foi a condição proporcionalmente mais presente (11,1%) entre os pacientes internados na UTI, prontamente seguida por hipertensão e diabetes.

Tabela 4 – Comorbidades nos pacientes internados na UTI.

Necessidade de UTI	n	%	Homens	Mulheres	% H	% M
Sim	19	30,2%	9	10	24,3%	38,5%
Não	44	69,8%	28	16	75,7%	61,5%
Comorbidades						
Obesidade	7	11,1%	2	5	5,4%	19,2%
Diabetes mellitus	6	9,5%	3	3	8,1%	11,5%
Hipertensão	6	9,5%	2	4	5,4%	15,4%
Hipotireoidismo	3	4,8%	-	3	-	11,5%
Outras DCV	3	4,8%	-	3	-	11,5%

Os valores estão expressos em números absolutos (n) e porcentagem (%) em relação ao total de pacientes da amostra. % H: porcentagem em homens; % M: porcentagem em mulheres; DCV: doenças cardiovasculares. Fonte: Elaborada pelo autor.

Existe uma ligação entre síndrome metabólica e outras comorbidades na evolução para formas graves de COVID-19. Além de apresentarem maior necessidade de ventilação mecânica, a mortalidade também se mostra mais frequente entre pacientes obesos e diabéticos hospitalizados (BAILLY *et al.*, 2021). Os achados relativos à severidade da COVID-19 condizem com as comorbidades dos pacientes deste estudo admitidos na UTI (Tabela 4).

4.1.4 Fármacos de uso contínuo

Como mencionado anteriormente, 48 dos 63 participantes deste trabalho apresentaram algum tipo de comorbidade. Porém, entre estes 48, apenas 37 pacientes afirmaram fazer uso de pelo menos um medicamento de uso contínuo. Isto representa 58,7% dos pacientes da amostra total e 77,1% dos pacientes com comorbidades. Observou-se a predominância dos fármacos usados no tratamento de

hipertensão e diabetes. Os principais fármacos utilizados bem como a proporção do uso entre homens e mulheres são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5 – Utilização de fármacos de uso contínuo.

Uso de medicamentos	n	%	Homens	Mulheres	% H	% M
Não	26	41,3%	18	8	48,6%	30,8%
Sim	37	58,7%	19	18	51,4%	69,2%
Fármacos						
Metformina	14	22,2%	7	7	19,4%	26,9%
iSRAA	18	28,6%	9	9	24,3%	34,6%
BRA	12	19,0%	5	7	13,5%	26,9%
iECA	8	12,7%	6	2	16,2%	7,7%
Insulina	7	11,1%	4	3	10,8%	11,5%
Hidroclorotiazida	7	11,1%	5	2	13,9%	7,7%
Estatinas	6	9,5%	3	3	8,1%	11,5%
Levotiroxina	6	9,5%	1	5	2,8%	19,2%
BCC	5	7,9%	2	3	5,4%	11,5%

Os pacientes que utilizam medicamentos de uso contínuo e quais os fármacos e classes de fármacos mais utilizados. Os valores estão expressos em números absolutos (n) e porcentagem (%) em relação ao total de pacientes da amostra. % H: porcentagem em homens; % M: porcentagem em mulheres; DCV: doenças cardiovasculares; iSRAA: inibidores do sistema renina-angiotensina aldosterona; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BCC: bloqueadores dos canais de cálcio. Fonte: Elaborada pelo autor.

A metformina foi individualmente o fármaco mais usado (n=14). Os iSRAA foram os fármacos anti-hipertensivos mais utilizados. Os BRA usados incluem losartana (n=10), valsartana (n=1) e candesartana (n=1), enquanto os iECA foram enalapril (n=7) e captopril (n=1). Outros anti-hipertensivos usados foram o diurético tiazídico hidroclorotiazida (n=7), e os BCC anlodipino (n=4) e diltiazem (n=1).

4.1.5 Divisão da amostra em grupos

Recapitulando a ideia já descrita na Metodologia, a fim de tentar compreender melhor a influência dos fármacos de uso contínuo, os pacientes com COVID-19 foram divididos em três grupos (Figura 6):

I) pacientes sem comorbidades;

II) pacientes com comorbidades tratadas com medicamentos de uso contínuo (MED sim);

III) pacientes com comorbidades não tratados com medicamentos de uso contínuo (MED não).

A não adesão ao tratamento farmacológico das comorbidades pode levar ao agravamento da doença de base e a um quadro mais severo da COVID-19. A separação dos pacientes neste grupo teve como objetivo observar se isso poderia acontecer na prática. As características dos indivíduos não tratados bem como suas comorbidades estão descritas na Tabela 6.

Tabela 6 – Características dos pacientes com comorbidades não tratados com fármacos de uso contínuo.

Pacientes	n	%	Homens	Mulheres	% H	% M
Não tratados	11	17,5%	6	5	16,2%	19,2%
Comorbidades						
Obesidade	8	12,7%	5	3	13,5%	11,5%
Asma	2	3,2%	1	1	2,7%	3,8%
Neoplasias	2	3,2%	1	1	2,7%	3,8%
Hipertensão	1	1,6%	1	-	2,7%	-
Fibrilação atrial	1	1,6%	1	-	2,7%	-

Os valores estão expressos em números absolutos (n) e porcentagem (%) em relação ao total de pacientes da amostra. % H: porcentagem em homens; % M: porcentagem em mulheres; DCV: doenças cardiovasculares. Fonte: Elaborada pelo autor.

Observou-se uma proporção aproximada de homens e mulheres com COVID-19 que possuem comorbidades e não fazem uso de fármacos de uso contínuo. A obesidade foi a condição de saúde mais encontrada nos pacientes com COVID-19 não tratados com fármacos. A leucemia foi a neoplasia relatada nestes pacientes. A outra DCV presente junto à hipertensão foi a fibrilação atrial.

Mais da metade dos indivíduos da amostra (58,7%) fazia parte do grupo de pacientes com comorbidades que utiliza medicamentos de uso contínuo (MED sim) (Figura 6A). O grupo “MED sim” tinha a média de idade mais elevada ($54 \pm 1,87$ anos). Isso poderia sugerir que o envelhecimento da população contribui para o surgimento

de doenças crônicas e para o aumento de necessidade do tratamento com fármacos de uso contínuo (Figura 6B)

Os pacientes com comorbidades não tratadas (MED não) não utilizavam os medicamentos de uso contínuo por falta de adesão ao tratamento, por ter diagnóstico recente de alguma patologia ou por possuir alguma condição de saúde na qual não se aplicava tratamento farmacológico inicial. Como já demonstrado, a comorbidade mais prevalente nos indivíduos do grupo “MED não” foi a obesidade. A obesidade é uma epidemia que vem crescendo e atingindo indivíduos cada vez mais jovens. Entretanto, o tratamento inicial da obesidade não é farmacológico. A obesidade é, antes de tudo, tratada através de intervenções comportamentais, como mudança de hábitos alimentares e inserção de atividades físicas na rotina dos indivíduos (BAKER *et al.*, 2022). Esta característica poderia explicar por que os pacientes do grupo “MED não” eram mais jovens e tinham uma média de idade semelhante aos indivíduos sem comorbidades, de $39,5 \pm 3,74$ e $39,3 \pm 3,95$ anos respectivamente (Figura 6B).

Os efeitos negativos das doenças crônicas tendem a se intensificar com o envelhecimento da pessoa e devido aos danos orgânicos decorrentes do seu curso. Assim sendo, pacientes mais jovens muitas vezes poderiam não perceber precocemente os efeitos prejudiciais das comorbidades, como hipertensão e DCV, em seus estágios iniciais. Por esse motivo, os indivíduos jovens tenderiam a não procurar atendimento médico nem iniciar tratamento medicamentoso. Doenças diagnosticadas durante a admissão hospitalar por COVID-19 em pacientes previamente hígidos, como as neoplasias hematológicas citadas, também não foram tratadas previamente. Estes fatores também podem ter contribuído para que o grupo de pacientes “MED sim” tivesse uma média de idade menor, semelhante aos pacientes sem comorbidades.

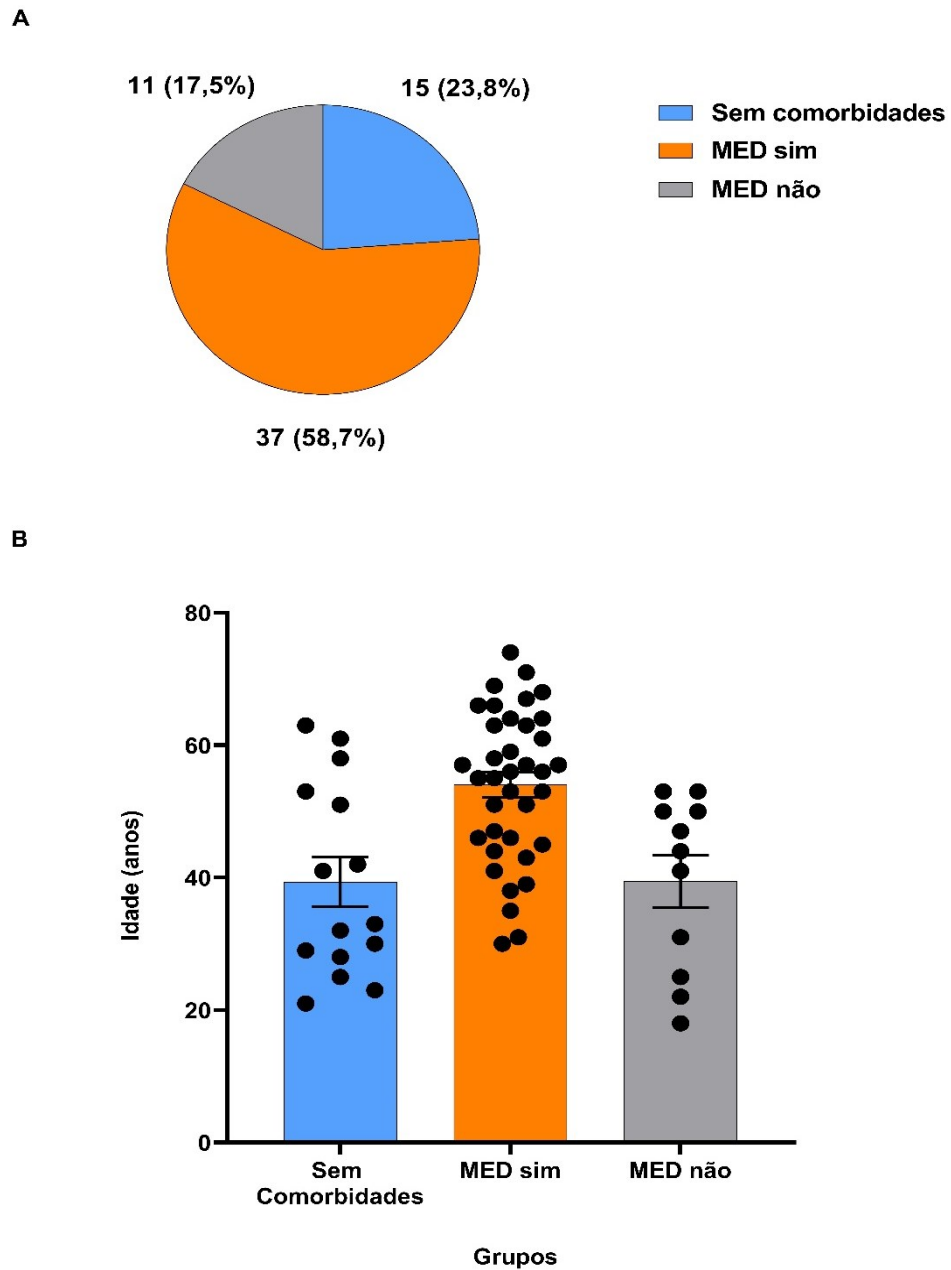


Figura 6 – Distribuição dos grupos da amostra com relação às comorbidades e ao uso contínuo de medicamentos. **A:** Quantidade de pacientes por grupo. **B:** Média de idade \pm erro padrão dos pacientes de cada grupo. MED: medicamentos de uso contínuo. MED sim: grupo de pacientes com comorbidades tratados com medicamentos de uso contínuo. MED não: grupo de pacientes com comorbidades não tratados com medicamentos de uso contínuo. Fonte: Elaborado pelo autor.

Os grupos “sem comorbidades”, “MED sim” e “MED não” foram comparados em relação às características de internação (Figura 7). Inicialmente, foram avaliados quanto à média de tempo de internação hospitalar. Para o cálculo da média de tempo de internação hospitalar foram excluídos valores *outliers* nos grupos “sem comorbidades” (um paciente, 31 dias), grupo “MED sim” (um paciente, 29 dias) e grupo “MED não” (um paciente, 69 dias). Observou-se que os pacientes dos 3 grupos tiveram média de tempo de internação hospitalar semelhante, em torno de 7 dias (Figura 7A). O grupo “MED sim” apresentou proporcionalmente (em %) menor necessidade de UTI em comparação aos grupos “sem comorbidade” e “MED não” (24,3%, 40% e 36,4% respectivamente). Porém, devido às características da amostra, como seu número reduzido, os resultados não permitiram concluir se os fármacos de uso contínuo utilizados no tratamento das comorbidades poderiam ter exercido algum efeito benéfico e/ou protetor sobre a severidade da COVID-19 nestes pacientes (Figura 7B).

Para verificar as possíveis consequências da quantidade de fármacos utilizados, independente da classe terapêutica, sobre o curso da COVID-19, os 37 pacientes tratados com medicamentos de uso contínuo (MED sim) foram divididos em outros três grupos. Os pacientes que usavam:

- I) 1 fármaco;
- II) 2 a 3 fármacos;
- III) 4 ou mais fármacos.

Análises relacionadas ao sexo, média de idade, tempo de internação e necessidade de UTI foram realizadas entre estes grupos (Figura 8). A quantidade e a proporção de homens e de mulheres que utilizavam fármacos de uso contínuo em cada um dos grupos foram semelhantes. O grupo com maior número de pacientes foi o dos que utilizavam entre 2 e 3 medicamentos ($n = 17$), seguido pelo grupo dos tratados com 4 fármacos ou mais ($n = 12$) (Figura 8A).

Pode-se observar que a quantidade de fármacos de uso contínuo utilizados foi maior conforme aumentava a média de idade dos pacientes (Figura 8B). Assim sendo, pode ser reforçada a ideia já mencionada de que o envelhecimento dos indivíduos contribui para o surgimento e agravamento de doenças crônicas.

Conseqüentemente, seria necessária uma quantidade maior de fármacos para tratá-las e controlá-las.

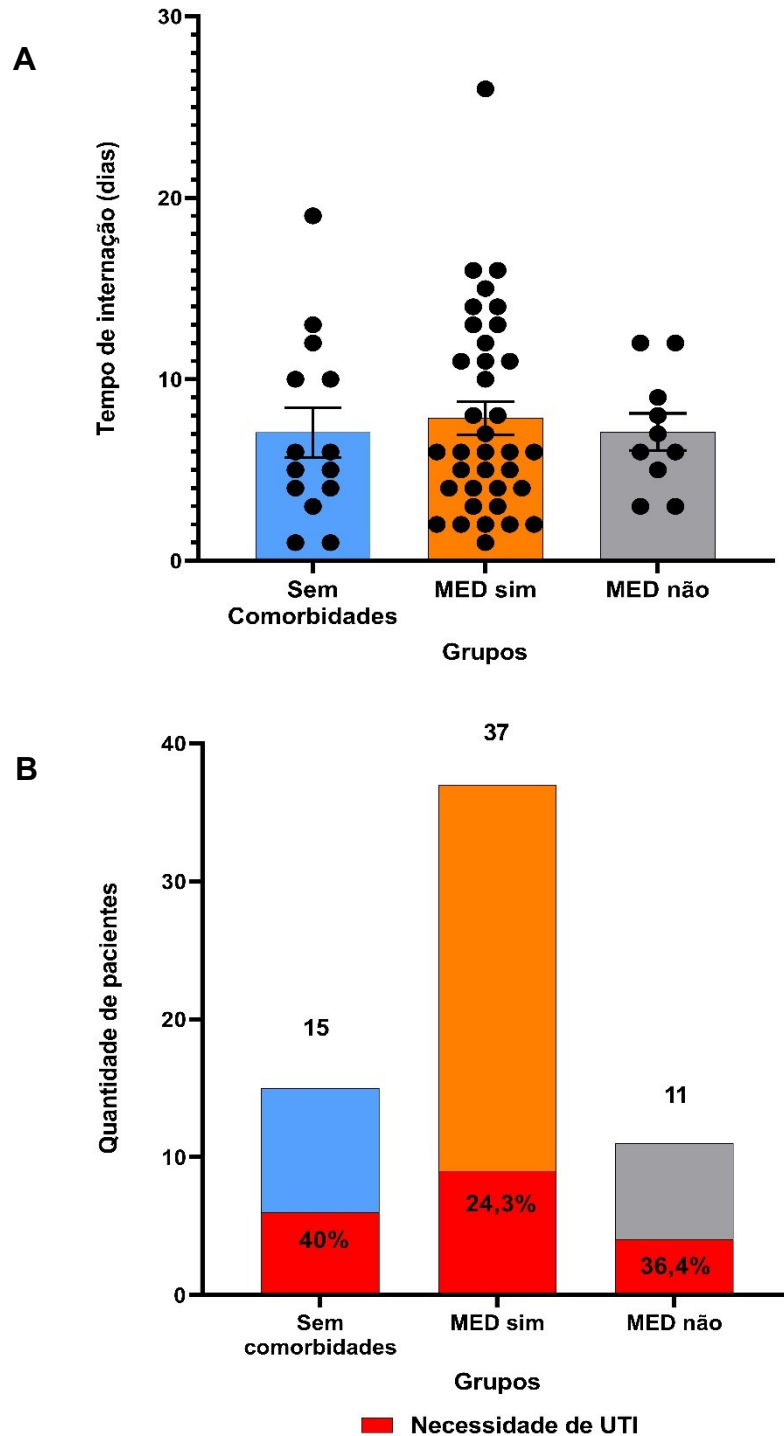


Figura 7 – Tempo médio de internação e necessidade de UTI. **A:** Tempo médio de internação \pm erro padrão em dias. **B:** Quantidade de pacientes que tiveram necessidade de UTI por grupo, em números absolutos e porcentagem. MED: Medicamentos de uso contínuo. MED sim: grupo de pacientes com comorbidades tratados com medicamentos de uso contínuo. MED não: grupo de pacientes com comorbidades não tratados com medicamentos de uso contínuo. Fonte: Elaborada pelo autor.

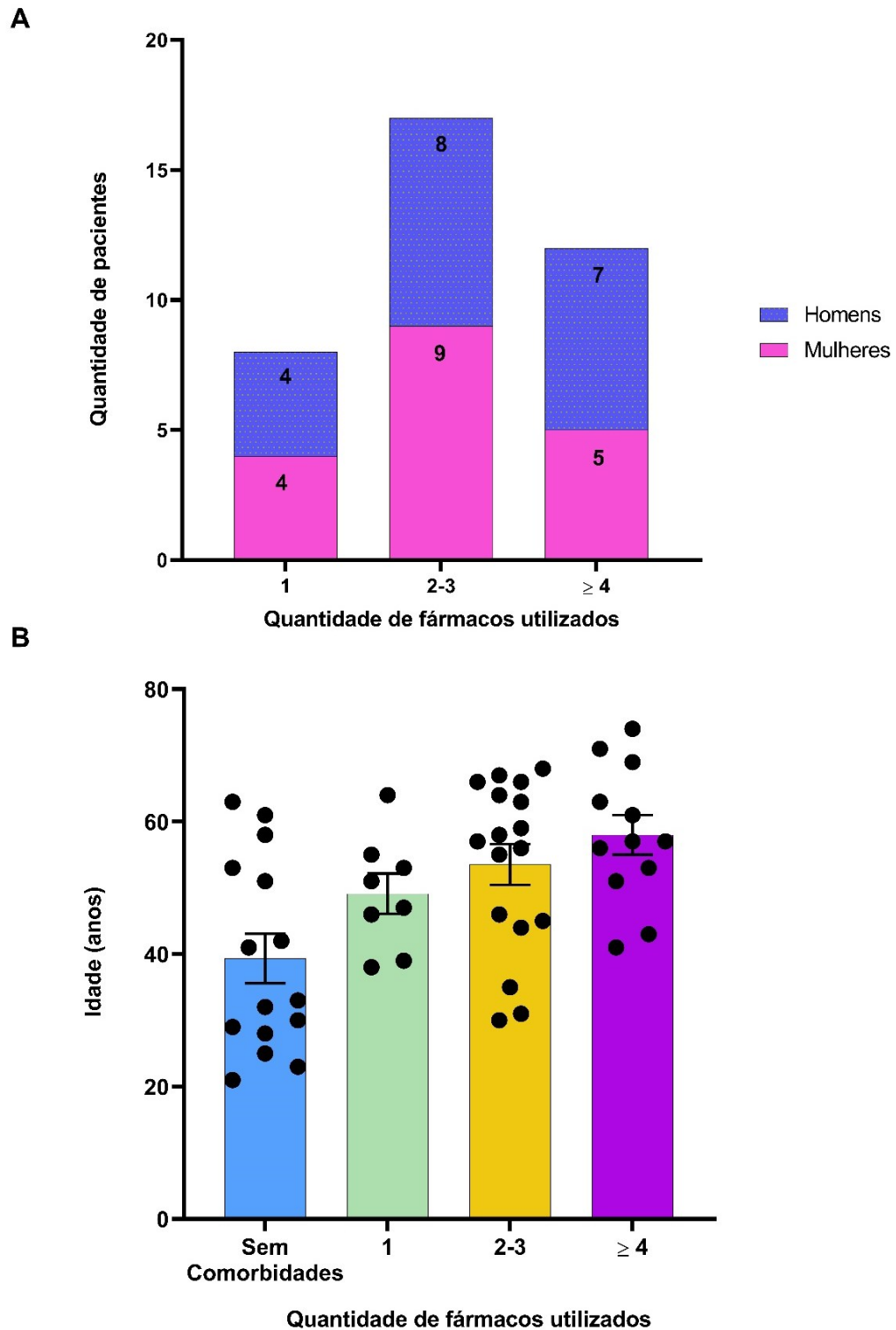


Figura 8 – Quantidade de fármacos usados, número de pacientes e média de idade. **A:** Quantidade de pacientes que usam apenas 1 fármaco, 2 a 3 fármacos e 4 fármacos ou mais. O gráfico ainda mostra a quantidade de homens e mulheres, em números absolutos, e a quantidade de medicamentos utilizados. **B:** Média de idade \pm erro padrão dos pacientes em relação à quantidade de fármacos usados. Fonte: Elaborada pelo autor.

A deterioração no estado de saúde do indivíduo implica na necessidade de uso de mais fármacos para o tratamento das comorbidades. Quanto maior a quantidade de medicamentos de uso contínuo utilizados, mais grave pode ser a doença de base. Da mesma forma, quanto mais graves forem as complicações causadas pelas doenças pré-existentes, mais severas podem ser as consequências delas sobre a COVID-19. Sendo assim, buscou-se observar se a quantidade de medicamentos de uso contínuo utilizados, independente da classe terapêutica, poderia ter algum impacto sobre o tempo de permanência no hospital ou a necessidade de UTI nos pacientes com COVID-19 (Figura 9).

Foi calculada a média de dias de internação de quatro grupos de pacientes: sem comorbidades, e os tratados com um, 2 a 3, e 4 ou mais fármacos (Figura 9A). Para o cálculo da média de tempo de internação hospitalar foram excluídos valores *outliers* nos grupos sem comorbidades (valor 31 dias), que utilizavam apenas 1 fármaco (valor 29 dias) e que usavam 4 ou mais fármacos (valor 26 dias). A observação mostrou resultados de difícil interpretação. Os pacientes tratados com 2 a 3 fármacos tiveram tempo médio de internação de $8,1 \pm 1,3$ dias, enquanto a média do grupo de pacientes sem comorbidades foi de $7,1 \pm 1,4$ dias. O grupo de pacientes tratados com 4 ou mais medicamentos de uso contínuo teve tempo médio de hospitalização de $6,2 \pm 1,2$ dias. No grupo de pacientes que usava 4 fármacos ou mais, 16,7% dos pacientes necessitaram de atendimento na UTI (Figura 9B). Entretanto, a análise estatística não apontou diferenças, e como os grupos não eram homogêneos, não foi possível concluir se a quantidade de fármacos de uso contínuo utilizada no tratamento das comorbidades pacientes exerceu algum efeito protetor ou prejudicial sobre tempo de internação e necessidade de UTI nos pacientes com COVID-19.

A Figura 10 ilustra as características da internação em relação ao uso de cada fármaco/classe de fármaco. Neste caso, foram considerados 5 grupos. Os pacientes sem comorbidades, que usavam BRA, que usavam iECA, que usavam metformina e que usavam insulina. Quanto ao tempo de internação, não foram encontrados outliers. Os pacientes que usavam metformina tiveram tempo médio de internação hospitalar de $9,9 \pm 2,4$ dias. Já os demais grupos apresentaram tempo médio de internação de aproximadamente 7 dias (Figura 10A). Destaca-se que a comparação entre os tempos de internação não revelou diferença estatisticamente significativa. Entre os pacientes

tratados com BRA, 16,7% apresentaram necessidade de UTI. Por outro lado, 40% dos indivíduos sem comorbidades e que não usavam medicamentos de uso contínuo precisaram de UTI de 40%. Esta última informação vai de encontro ao relatado na literatura, que afirma que as comorbidades são fatores de risco para infecção e severidade da COVID-19. Fica o questionamento de que se os BRA poderiam desempenhar algum efeito protetor em relação à severidade da COVID-19 (Figura 10B).

É importante reforçar que, independente dos resultados encontrados, não foi possível determinar se os fármacos de uso contínuo tiveram influência sobre as características da internação dos grupos de pacientes desse estudo. A amostra analisada, especialmente pelo seu tamanho reduzido, não permitiu concluir se as doenças crônicas ou os medicamentos de uso contínuo analisados tiveram influência sobre a evolução ou os desfechos da COVID-19.

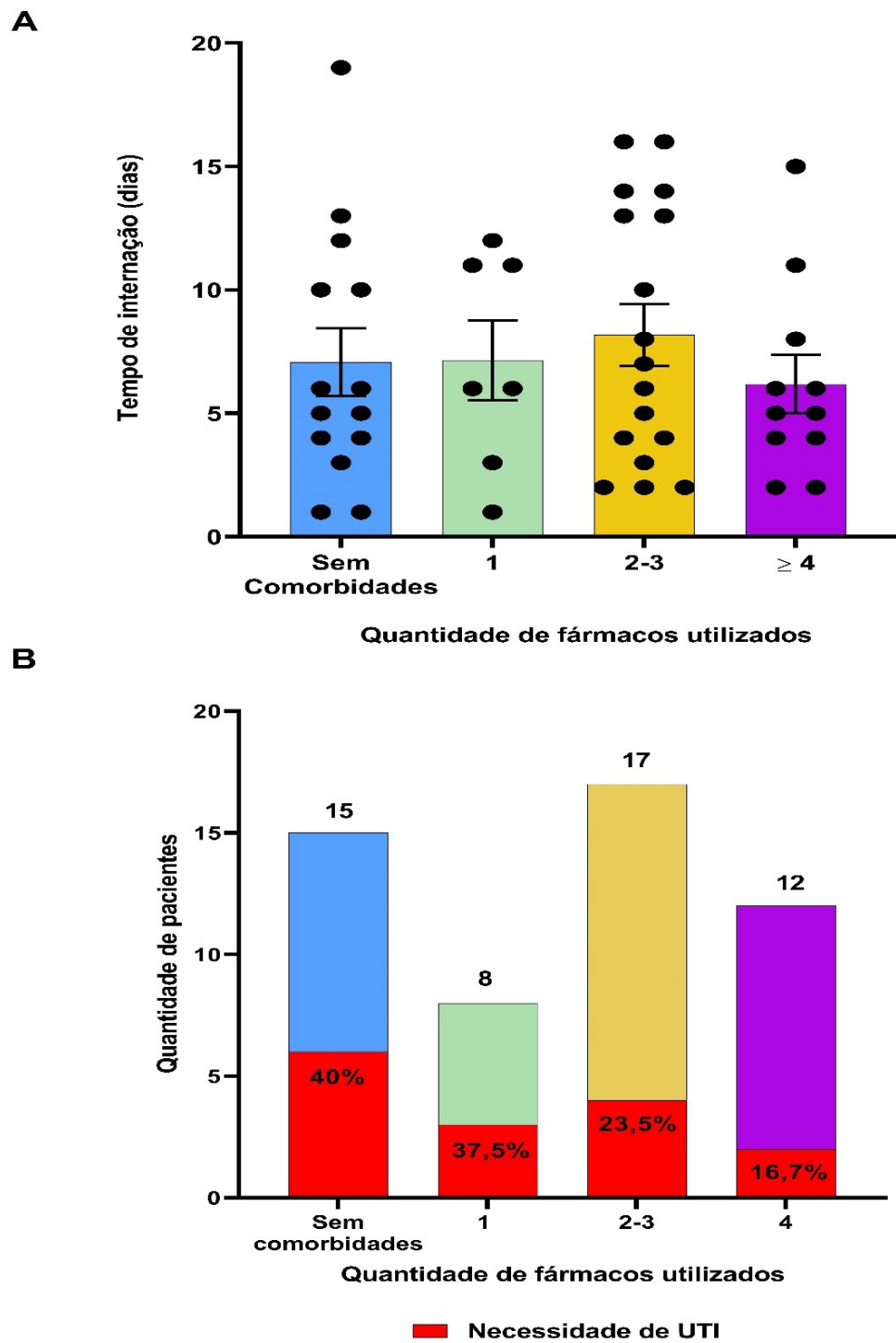


Figura 9 – Quantidade de fármacos usados, tempo de internação e necessidade de UTI. **A:** Tempo médio de internação hospitalar em relação à quantidade de fármacos utilizada. Valores expressos em média e erro padrão. **B:** Necessidade de UTI em relação à quantidade de fármacos utilizados. Valores expressos em números absolutos e porcentagem (%). Fonte: Elaborada pelo autor.

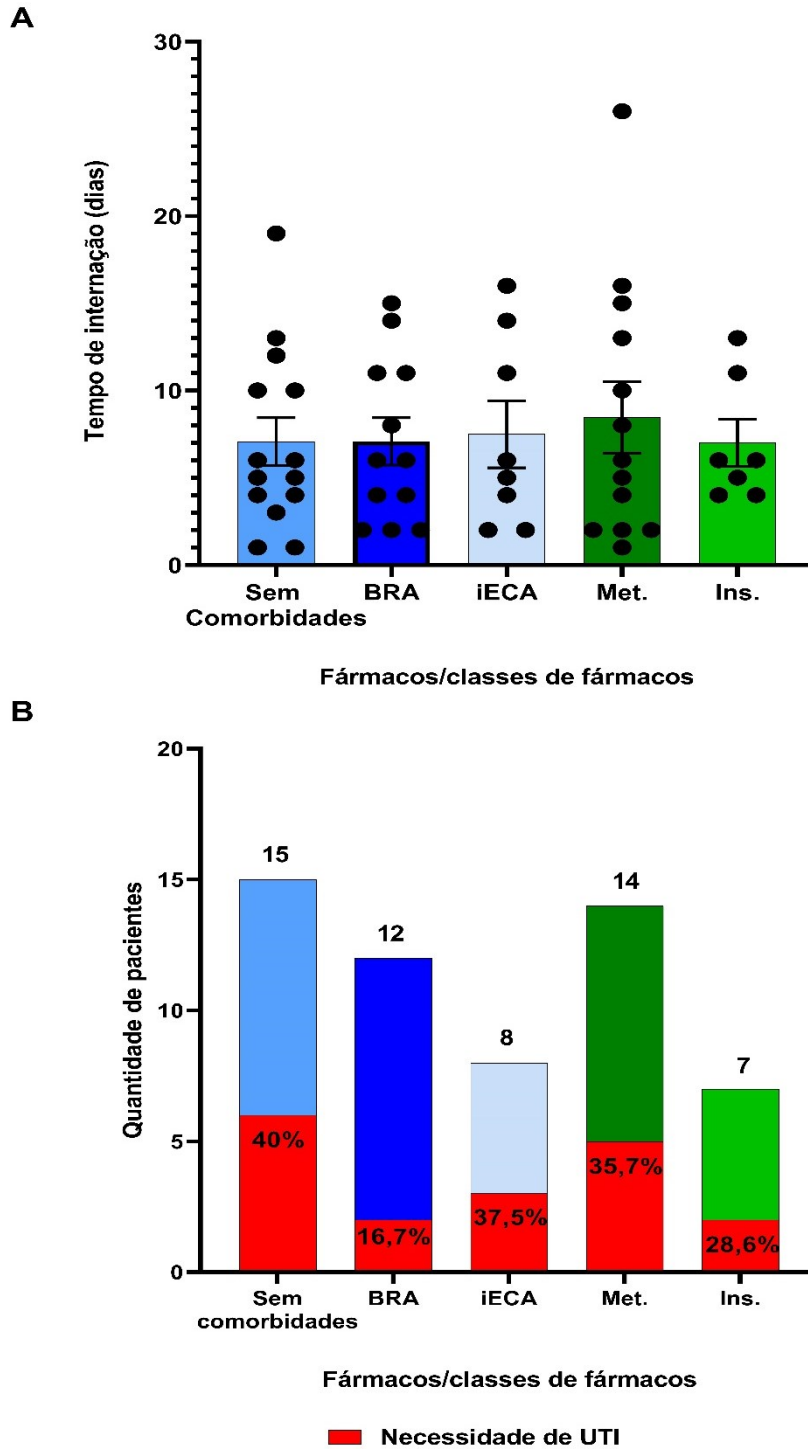


Figura 10 – Fármacos usados, tempo de internação e necessidade de UTI. **A**: Tempo médio de internação hospitalar em relação a cada fármaco/classe de fármacos utilizada. Valores expressos em média e desvio padrão. **B**: Necessidade de UTI em relação ao fármaco utilizado. Valores expressos em números absolutos e porcentagem (%). BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina. iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina 2. Met.: metformina; Ins.: insulina. Fonte: Elaborada pelo autor.

4.2 PARTE 2: REVISÃO DE LITERATURA

Após análise preliminar dos artigos e a seleção dos trabalhos que não se enquadraram com os objetivos deste trabalho, restaram 142 estudos relacionados a fármacos anti-hipertensivos e a fármacos antidiabéticos. Os estudos foram organizados em duas tabelas: a primeira incluiu fármacos anti-hipertensivos (n = 112), com ênfase nos iSRAA, e a segunda, aqueles classificados como antidiabéticos, com ênfase na metformina (n = 30). Com base nos estudos selecionados, foi realizada uma revisão narrativa da literatura que trata sobre a influência do uso dos iSRAA e da metformina sobre os desfechos da COVID-19.

4.2.1 Impacto da terapia com inibidores do sistema renina-angiotensina aldosterona na evolução da COVID-19: uma análise crítica

A avaliação resultou em 112 artigos que tratam sobre a influência do uso prévio e contínuo dos fármacos anti-hipertensivos iSRAA e seus possíveis efeitos sobre o curso da COVID-19 em pacientes hipertensos (Tabela 7). Esses estudos foram realizados em pelo menos 25 países, incluindo quase 10 milhões de pacientes. Cinco destes estudos foram realizados em mais de um país simultaneamente. A China, país de origem da pandemia de COVID-19, foi o país que mais produziu estudos selecionados para este trabalho. Os Estados Unidos, um dos principais epicentros da COVID-19 e país com maior número de mortes pela doença, destacaram-se como o segundo local em que foram realizados mais trabalhos. Em seguida, aparecem países europeus, como Itália, Espanha e França. A Europa foi um dos primeiros locais em que o SARS-CoV-2 disseminou após deixar as fronteiras chinesas. Outros países que realizaram estudos estão listados no Quadro 3.

Entre estas 112 referências, 58 referências (51,8%) apresentaram resultado neutro em relação ao uso prévio de iSRAA e os desfechos da COVID-19. Os estudos não evidenciaram influência significativa entre a utilização de fármacos anti-hipertensivos iSRAA sobre tempo de internação, necessidade de UTI, mortalidade ou outros eventos adversos relacionados à COVID-19 (Figura 11A).

Outros 45 artigos (40,2%) mostraram resultados benéficos em relação ao uso prévio dos iSRAA sobre o curso da COVID-19. O resultado positivo mais evidenciado

foi o da redução da mortalidade por COVID-19 nos pacientes que utilizavam os iSRAA como medicamentos de uso contínuo. Outros resultados benéficos demonstrados incluem o menor risco de infecção pelo SARS CoV-2 e o menor risco de hospitalização pela doença. Os estudos demonstraram que o tratamento com fármacos BRA e iECA pode beneficiar os indivíduos através de uma redução do estado inflamatório. Este efeito protetor apresentado em alguns trabalhos pode ser responsável pela menor severidade da COVID-19 nestes pacientes, impactando na redução do tempo de internação, na admissão em UTI e na menor necessidade de ventilação mecânica (Figura 11B).

Por fim, e de maneira oposta, 9 artigos (8,0%) apresentaram resultados prejudiciais sobre a evolução da COVID-19 nos pacientes que utilizavam fármacos iSRAA. O resultado danoso mais observado foi o aumento de efeitos adversos, como insuficiência renal aguda e grave. O uso contínuo de BRA e iECA também foi relacionado ao maior risco de infecção pelo SARS-CoV-2, a complicações que causaram prolongamento do tempo de internação hospitalar, aumento de severidade da COVID-19 e da mortalidade em decorrência da doença (Figura 11C).

A hipertensão pode resultar em quadros severos da COVID-19, principalmente quando não controlada de maneira adequada (WU *et al.*, 2021). No início da pandemia, cogitou-se a hipótese de que a manutenção do tratamento dos pacientes hipertensos com fármacos iSRAA poderia estar ligada à maior ocorrência de efeitos adversos e severidade relacionados à COVID-19 (FANG, KARAKIULAKIS e ROTH, 2020). Várias referências relativas a este assunto demonstraram resultados conflituosos. Entretanto, a maioria dos estudos atualmente disponíveis não indicou haver associação significativa entre o uso contínuo dos iECA e BRA com maior risco de se contrair ou de desenvolver uma forma grave ou fatal da COVID-19 (ANGELI *et al.*, 2022). Apesar da limitação de nossa amostra, os dados coletados em nosso estudo também não indicaram qualquer risco associado ao uso contínuo de medicamentos. A maioria das referências encontradas na pesquisa bibliográfica nas bases de dados demonstrou resultado neutro (58 de 112 estudos) como pode ser observado na última coluna da Tabela 7. Isto quer dizer que os estudos que analisaram o uso prévio dos anti-hipertensivos iSRAA não demonstraram diferenças significativas no tempo de internação, na necessidade de UTI e na mortalidade dos pacientes hipertensos com COVID-19 tratados com BRA e iECA.

O sistema renina-angiotensina desempenha um papel importante na insuficiência respiratória causada na infecção pelo SARS-CoV-2. A severidade da COVID-19 está relacionada com níveis séricos elevados de ECA2, assim como a níveis reduzidos de angiotensina II. (ELRAYESS *et al.*, 2022). Entretanto, segundo a maior parte das referências analisadas, não há evidências sólidas de que o uso contínuo dos fármacos BRA e iECA esteja associado a maiores riscos na COVID-19. Os efeitos dos iSRAA sobre a regulação dos receptores ECA2, de maneira que possa levar ao agravamento da doença, ainda não parecem estar suficientemente comprovados (SURYANTORO *et al.*, 2021).

4.2.1.1 iSRAA, hospitalização e tempo de internação

A infecção leve pelo SARS-CoV-2 pode ter manifestações clínicas brandas e ser autolimitada (KAYE *et al.*, 2020). Entretanto, a COVID-19 desde sua forma moderada tem a capacidade de comprometer a saúde do indivíduo a ponto deste necessitar de atendimento médico. Uma variedade de trabalhos buscou esclarecer se há relação entre tratamentos com anti-hipertensivos e deterioramento da COVID-19 que levasse à hospitalização assim como ao prolongamento do tempo de internação. De forma semelhante, a maioria das publicações que encontramos mostrou que o uso de iSRAA não está relacionado ao risco aumentado de hospitalização por COVID-19 quando comparado ao uso de outros fármacos anti-hipertensivos como BCC, BB, diuréticos, alfa-bloqueadores e antagonistas da aldosterona. Também não se observou diferenças entre o início recente de tratamento e o uso de longo prazo de BRA e iECA com a necessidade de internação (ABAJO *et al.*, 2020; GRAHAM *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2021). Além disso, parece haver forte evidência de que os iSRAA não estão associados ao maior risco de infecção ou severidade da COVID-19 (GORDO, RÍO e FLORES, 2022). Há, inclusive, trabalhos que demonstram que pacientes tratados com iECA têm menos chance de hospitalização (SAFIZADEH *et al.*, 2022). Por outro lado, mesmo em menor quantidade, também encontramos estudos que apontaram efeitos prejudiciais e concluíram que o tratamento com BRA e iECA pode expor os pacientes com COVID-19 a formas mais severas da doença (LIABEUF *et al.*, 2021; NAJAFI *et al.*, 2022).

A depender da severidade da doença, o paciente pode ter que passar por um longo período de internação. O estudo de Liu *et al.*, 2021 avaliou o uso de BRA, iECA e de BCC em pacientes com COVID-19. Não foram observadas evidências clínicas significativas que correspondessem a diferenças no tempo de internação por COVID-19 nem a maior severidade no grupo dos pacientes que usavam BRA e iECA (LIU *et al.*, 2021). Essas diferenças também não foram significativas quando foram comparados fármacos específicos, como losartana (BRA) e anlodipino (BCC) (NOURI-VASKEH *et al.*, 2021). O tratamento prévio com iSRAA, quando comparado a pacientes não tratados, também não demonstrou impacto significativo sobre o tempo de hospitalização, tempo de UTI e mortalidade por COVID-19 (WANG *et al.*, 2020).

De modo contrário, estudos que comparavam grupos de pacientes hipertensos que se tratavam iSRAA com grupos controle, mostraram um aumento no tempo de internação hospitalar nos pacientes que faziam uso de iECA e BRA (GHAHRODI *et al.*, 2022; NAJAFI *et al.*, 2022). Mesmo assim, o estudo de Ghahrodi *et al.*, (2021) destacou a limitação de que o grupo controle era muito pequeno e que este fato poderia ter influenciado no resultado. A associação entre iSRAA a outros parâmetros e desfechos não parecia ser significativa (GHAHRODI *et al.*, 2022).

4.2.1.2 iSRAA, necessidade de UTI e de ventilação mecânica

Os pacientes com quadros mais graves e críticos da COVID-19 podem apresentar maior necessidade de UTI e de suporte respiratório por meio de intubação orotraqueal. Os estudos analisados não encontraram associação significativa entre o uso prévio de BRA e iECA com a severidade da COVID-19 que levasse à maior necessidade de UTI e/ou necessidade de ventilação mecânica. A administração de iSRAA parece reduzir a *downregulation* da ECA2 causado pela infecção (MUSTAFIC *et al.*, 2021). Deste modo bloqueia a hiperativação do SRAA e previne a lesão pulmonar. Portanto, os iSRAA poderiam desempenhar um efeito benéfico, compensando o efeito negativo causado pela SRAG da COVID-19 (MUSTAFIC *et al.*, 2021; SABLEROLLES *et al.*, 2021). Entretanto, a principal conclusão é de que os iSRAA não têm efeito benéfico ou prejudicial sobre a infecção pelo SARS-CoV-2. Estes resultados foram reforçados mesmo quando comparados a grupos que

utilizavam outros tipos de anti-hipertensivos, como BCC, BB e diuréticos tiazídicos (ABDULLAH *et al.*, 2021; GRAHAM *et al.*, 2021).

4.2.1.3 iSRAA e a mortalidade por COVID-19

A deterioração das funções orgânicas causada pelas formas grave e crítica da SARS-CoV-2 pode levar à morte. A mortalidade pela COVID-19 foi uma preocupação constantemente presente durante a pandemia. Vários estudos buscaram analisar a relação entre o uso dos fármacos anti-hipertensivos e a mortalidade pela doença. Houve semelhança na quantidade de referências que demonstraram resultados neutros e benéficos em relação ao uso de iSRAA e a mortalidade por COVID-19 (29 e 28 respectivamente). A maioria dos estudos analisados não encontraram associação significativa entre o uso contínuo de iSRAA e mortalidade por COVID-19 (GRAHAM *et al.*, 2021; MUSTAFIC *et al.*, 2021; SABLEROLLES *et al.*, 2021, TRIFIRÒ *et al.*, 2020). A manutenção do tratamento com BRA e iECA não mostrou influência significativa sobre a mortalidade e ocorrência eventos cardiovasculares quando comparado aos tratamentos em que foram descontinuados ou modificados (GORDO, RÍO e FLORES, 2022).

Como mencionado, uma parte significativa (45/112) dos estudos encontrados também reforçam efeitos benéficos dos iSRAA. Por um lado, alguns estudos enfatizaram os efeitos dos BRA na redução da mortalidade por COVID-19 durante a hospitalização (ANGELI *et al.*, 2022; MCFARLANE *et al.*, 2022; MIRJALILI *et al.*, 2022; YAN *et al.*, 2020). A losartana, o fármaco anti-hipertensivo BRA mais utilizado pelos pacientes deste estudo, exibiu efeito protetor reduzindo em mais de 5 vezes a chance de mortalidade por COVID-19 (MIRJALILI *et al.*, 2022). Sob outro ponto de vista, foi demonstrado que o uso de iECA também reduziu a mortalidade quando comparado a outros anti-hipertensivos (DESAI *et al.*, 2021; SAFIZADEH *et al.*, 2022; SEMENZATO *et al.*, 2021). O fato é que, a maior parte dos estudos sobre BRA e iECA com resultados benéficos, apontam a redução da mortalidade por COVID-19 como efeito benéfico mais evidente (BYTTEBIER *et al.*, 2021; CHEN *et al.*, 2020; GORI *et al.*, 2022; LUCA *et al.*, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2021; PEÑALVO *et al.*, 2021; ROY-VALLEJO *et al.*, 2021; SABAGHIAN *et al.*, 2022). Este resultado é observado ao se comparar os iSRAA com outros anti-hipertensivos não-ISRAA (HAKEAM *et al.*, 2021;

ZHANG *et al.*, 2020). Por exemplo, o estudo de Khodneva *et al.*, (2022) descreveu a redução de 40% na mortalidade dos pacientes que usavam BRA e iECA. Há trabalhos que demonstram que, pacientes com COVID-19 moderada que mantiveram o tratamento com iSRAA durante a internação hospitalar, apresentaram maior sobrevida (CANNATA *et al.*, 2020; MACEDO *et al.*, 2022; SINGH *et al.*, 2021). Contudo, os efeitos protetores dos BRA e iECA sobre a COVID-19 precisam ser esclarecidos. De fato, a adesão ao tratamento farmacológico e o controle mais eficaz das comorbidades antes da infecção pela COVID-19 podem contribuir para a prevenção de complicações. Há linhas de pesquisa que sugerem que o uso contínuo prolongado de iSRAA, na verdade, reduz a expressão do receptor ECA2, diminuindo a resposta inflamatória e o dano aos pulmões (KHODNEVA *et al.*, 2022). Em conjunto, esses estudos demonstram que o uso de iSRAA deve ser mantido, o que pode contribuir para o controle da hipertensão durante a COVID-19.

Em discordância com o exposto anteriormente, uma quantidade menor de referências demonstrou haver relação desfavorável entre uso de iECA e BRA e mortalidade por COVID-19 (LIABEUUF *et al.*, 2021; LIM *et al.*, 2020; PAZOKI *et al.*, 2021; PALAZUZOLI *et al.*, 2022; SELÇUK *et al.*, 2020). A associação entre iSRAA e diuréticos tiazídicos ou diuréticos de alça foi analisada em pacientes hospitalizados. A combinação dos iSRAA com diuréticos ou a descontinuação dos iSRAA com manutenção dos diuréticos resultou em aumento da mortalidade por COVID-19 (PALAZZUOLI *et al.*, 2022). O uso de doses mais altas de BRA e iECA foi relacionado com maior mortalidade, quando comparado com pacientes que usavam menores doses ou que não usavam estes fármacos. Isto pode sugerir que alguns pacientes com COVID-19 devem ser monitorados mais cuidadosamente quando tratados com iSRAA (LIM *et al.*, 2020). Os iSRAA foram associados a eventos mais críticos, como admissão na UTI ou morte, antes mesmo da admissão na UTI (LIABEUUF *et al.*, 2021). Os iSRAA, quando utilizados em pacientes com diabetes, também foram associados à maior mortalidade (PAZOKI *et al.*, 2021). Os iECA demonstraram risco de eventos adversos superior aos BRA em pacientes com diabetes (AGHAALIAKBARI *et al.*, 2020). Os pacientes com necessidade de associação ou de maiores doses dos fármacos anti-hipertensivos também podem sofrer de hipertensão mais severa. O quadro mais grave de hipertensão resulta em danos orgânicos mais relevantes. Por este motivo, é possível que a ocorrência de eventos adversos, a severidade e a

mortalidade estejam relacionadas com a gravidade da doença de base, e não com a utilização dos fármacos iSRAA. Logo, considerando também a menor quantidade de estudos apontando efeitos deletérios, não encontramos evidências robustas de que os iSRAA possam, de fato, aumentar a mortalidade decorrente da COVID-19.

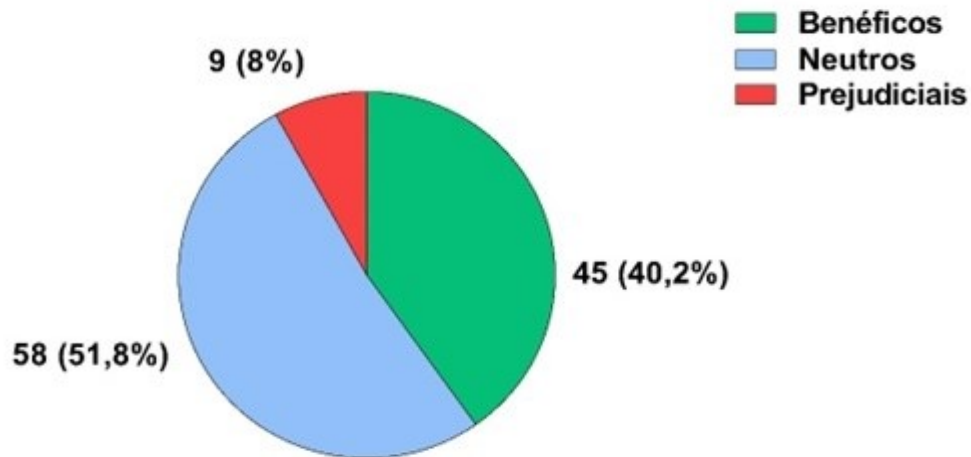
Os estudos analisados não demonstraram associações evidentes entre a regulação positiva da ECA2 causada pelos iSRAA com a susceptibilidade à infecção e severidade da COVID-19 (ABDULLAH *et al.*, 2021). Há maior evidência de que os iSRAA não estão associados ao aumento de risco e à severidade da COVID-19 (GORDO, RÍO e FLORES, 2022). Na realidade, as consequências negativas do processo inflamatório gerado na COVID-19 parecem ser contrabalanceadas pelos efeitos benéficos apresentados pelos iSRAA (MUSTAFIC *et al.*, 2021). De alguma forma, segundo outra grande parte das referências encontradas, o uso de BRA e iECA parece estar relacionado à redução da mortalidade por COVID-19 (KHODNEVA *et al.*, 2022; MACEDO *et al.*, 2022; SABAGHIAN *et al.*, 2022). Portanto, com base na literatura existente até o momento, não parece haver razões para interromper, descontinuar ou modificar o tratamento da hipertensão e outras doenças cardiovasculares realizado com BRA e iECA. Com a maioria de resultados mostrando efeitos neutros e benéficos sobre a infecção, os estudos dão suporte à continuidade da utilização dos fármacos iSRAA pelos pacientes hipertensos durante o curso da COVID-19, a menos que o paciente apresente contraindicação de uso (ABAJO *et al.*, 2020; AKYÜZ *et al.*, 2021; AN *et al.*, 2021; BRAUDE *et al.*, 2020; BRAVI *et al.*, 2020; COHEN *et al.*, 2021; DESAI *et al.*, 2021; KHODNEVA *et al.*, 2022; MACEDO *et al.*, 2022; MORALES *et al.*, 2021; MUSTAFIC *et al.*, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2021; PARK *et al.*, 2021; PEÑALVO *et al.*, 2021; ROSSI *et al.*, 2021; ROY-VALLEJO *et al.*, 2021; SANDHU *et al.*, 2021; TIAN *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2021).

Quadro 3 – Estudos relacionados aos fármacos iSRAA

Aspectos quantitativos		
Total de participantes nos estudos	9.805.613	
Total de países envolvidos	25	
Total de artigos	112	
Países e quantidade de estudos por país		
China	16	
Estados Unidos ¹	15	
Itália	12	
Coreia do Sul	11	
Espanha ¹	11	
França	10	
Irã	8	
Turquia	6	
Europa ²	4	
Reino Unido	3	
Bélgica, Indonésia	2 em cada país (4)	
Brasil, Arábia Saudita, Argentina, Canadá, Catar, Dinamarca, Holanda, Israel, Paquistão, Portugal, Suécia e Singapura	1 em cada país (12)	
Distribuição dos resultados descritos	n	%
Benéfico	45	40,2%
Neutro	58	51,8%
Prejudicial	9	8,0%

¹ EUA e Espanha compartilharam a execução de um dos estudos. ² Estudos realizados em mais de um país de Europa simultaneamente. Fonte: Elaborado pelo autor.

A



B

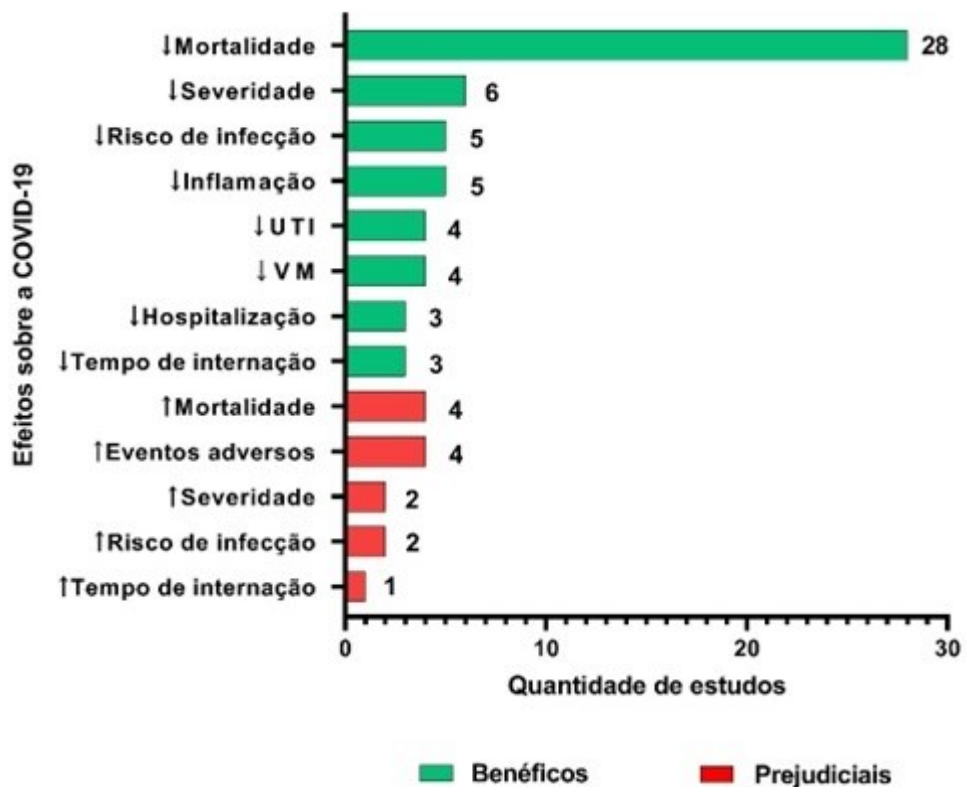


Figura 11 – Distribuição dos desfechos relacionados ao uso de anti-hipertensivos iSRAA. **A:** Quantidade e proporção (%) de estudos com resultado benéfico, neutro e prejudicial. **B:** Efeitos benéficos e prejudiciais predominantes dos iSRAA. UTI: necessidade de unidade de terapia intensiva; VM: necessidade de ventilação mecânica; ↑: aumentar. ↓: diminuir. Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 7 – Estudos que relatam os efeitos do uso dos anti-hipertensivos iSRAA sobre a COVID-19 – Continua.

Nº	Autor e ano	Locais	n	Fármaco	Comparação	Desfechos	Efeito
1	Angeli <i>et al.</i> , 2022	Itália	566	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs outros anti-HAS	BRA: ↓ mortalidade em pacientes hospitalizados	Benéfico
2	Elrayess <i>et al.</i> , 2022	Catar	200	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs BCC e BB	Sem associação entre BRA/iECA e infecção.	Neutro
3	Ghahrodi <i>et al.</i> , 2022	Irã	345	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	iSRAA: ↓ tempo de internação	Benéfico
4	Gordo, Río e Flores, 2022	Ciudad Real, Espanha	359	Vários anti-hipertensivos	Manter vs modificar tratamento	Sem associação com infecção, severidade e mortalidade	Neutro
5	Gori <i>et al.</i> , 2022	Bérgamo, Itália	688	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	↓ mortalidade	Benéfico
6	Khodneva <i>et al.</i> , 2022	Birmingham, Estados Unidos	1.024	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	↓ mortalidade	Benéfico
7	Kuzeytemiz e Tenekecioglu, 2022	Turquia	250	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação sobre a severidade do curso da COVID-19.	Neutro
8	Macedo <i>et al.</i> , 2022	Brasil	659	iSRAA (BRA e iECA)	Manter vs descontinuar	Manter: ↑ sobrevida	Benéfico

Tabela 7 – Continuação

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Desfechos	Efeito
9	Mahanaimy <i>et al.</i> , 2022	Israel	691	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com infecção; ↓ possibilidade de severidade.	Benéfico
10	Martínez-Urbistondo <i>et al.</i> , 2022	Madrid, Espanha	165	iSRAA (iECA)	iECA vs não-iECA	Benéfico em quadros mais inflamatórios	Benéfico
11	McFarlane <i>et al.</i> , 2022	Reino Unido e Europa	9.197	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Pode conferir proteção contra mortalidade.	Benéfico
12	Najafi <i>et al.</i> , 2022	Irã	869	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	↑ Risco de severidade; ↑ Tempo de internação	Prejudicial
13	Mirjalili <i>et al.</i> , 2022	Yazd, Irã	1.458	Losartana (BRA)	Uso vs não-uso	↓ mortalidade	Benéfico
14	Palazzuoli <i>et al.</i> , 2022	Itália	286	iSRAA + diuréticos	Associação vs não associação	↑ mortalidade com diuréticos	Prejudicial
15	Rizk <i>et al.</i> , 2022	Estados Unidos	27.566	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com piores desfechos e mortalidade	Neutro
16	Safizadeh <i>et al.</i> , 2022	Reino Unido	4.592	iSRAA, BCC, BB e diuréticos	iSRAA vs outros anti-HAS	iECA: efeitos protetores, ↓ hospitalização, ↓ mortalidade	Benéfico

Tabela 7 – Continuação

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Desfechos	Efeito
17	Sharma <i>et al.</i> , 2022	Canadá	46	iSRAA (BRA e iECA)	Manter vs descontinuar	Manter: ↓ ocorrência de eventos adversos.	Benéfico
18	Sabaghian <i>et al.</i> , 2022	Teerã, Irã	138	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	↓ mortalidade.	Benéfico
19	Abajo <i>et al.</i> , 2021	Madrid, Espanha	625	iSRAA (BRA e iECA)	Continuar vs interromper	↓ mortalidade.	Benéfico
20	Abdullah <i>et al.</i> , 2021	Lahore, Paquistão	182	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs BCC, BB e diuréticos	Não associados com severidade, necessidade de UTI e mortalidade.	Neutro
21	Akyüz <i>et al.</i> , 2021	Turquia	1.345	iSRAA (BRA e iECA)	BRA/iECA vs não-BRA/iECA	Não associados com maior mortalidade.	Neutro
22	An <i>et al.</i> , 2021	Estados Unidos	824.650	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Não associados com maior possibilidade de infecção.	Neutro
23	Bae <i>et al.</i> , 2021	Coreia do Sul	1.374	iSRAA	Usuários vs não usuários	Não associados a maior risco à saúde, inclusive mortalidade.	Neutro
24	Baslilar e Sayan, 2021	Istambul, Turquia	435	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Não associados à probabilidade de infecção.	Neutro

Tabela 7 – Continuação

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Desfechos	Efeito
25	Bauer <i>et al.</i> , 2021	Estados Unidos	1.449	Vários anti-HAS	iSRAA vs não-iSRAA	Não associados à proteção contra infecção.	Neutro
26	Byttebier <i>et al.</i> , 2021	Bélgica	959	iSRAA (BRA e iECA) + estatinas	iSRAA vs controle	↓ mortalidade	Benéfico
27	Choksi <i>et al.</i> , 2021	Chicago, Estados Unidos	841	iSRAA e BCC	Isolados ou associados	Ambos associados com ↓ necessidade de UTI.	Benéfico
28	Chouchana <i>et al.</i> , 2021	Paris, França	3.686	iSRAA, BCC e BB	iSRAA vs BCC vs BB	CCB e BB: ↓ mortalidade iSRAA: sem associação com mortalidade	Benéfico
29	Christiansen <i>et al.</i> , 2021	<u>Dinamarca</u>	1.102.196	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com infecção, mortalidade ou outros eventos adversos	Neutro
30	Cohen <i>et al.</i> , 2021	Europa*	152	iSRAA (BRA e iECA)	Continuar vs interromper	Efeitos semelhantes na hospitalização.	Neutro
31	Dalan <i>et al.</i> , 2021	Singapura	717	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	iECA: ↓ risco de UTI ↓ risco de VM	Benéfico

Tabela 7 – Continuação

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Desfechos	Efeito
32	Desai <i>et al.</i> , 2021	Itália	575	iSRAA (BRA e iECA)	BRA vs iECA	iECA: ↓ mortalidade	Benéfico
33	Duarte <i>et al.</i> , 2021	Buenos Aires, Argentina	158	Telmisartana (BRA)	Telmisartana vs controle	↓ morbidade, ↓ mortalidade	Benéfico
34	Dublin <i>et al.</i> , 2021	Washington, Estados Unidos	322.044	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Não associado ao risco de infecção ou hospitalização	Neutro
35	Graham <i>et al.</i> , 2021	Estados Unidos	35.348	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs BCC e tiazídicos	Sem associação a risco de hospitalização, UTI, VM e morte.	Neutro
36	Hakeam <i>et al.</i> , 2021	Riyadhi, Arábia Saudita	388	BRA, iECA, BCC, BB, tiazídicos	iSRAA vs outros anti-HAS	↓ probabilidade de mortalidade	Benéfico
37	Haroon <i>et al.</i> , 2021	Reino Unido	72.071	BRA, iECA, e BCC	iSRAA vs BCC	Não associado a risco de infecção ou mortalidade	Neutro
38	Khera <i>et al.</i> , 2021	Estados Unidos	2.263	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Não relacionado com risco de hospitalização ou mortalidade	Neutro
39	Lafaurie <i>et al.</i> , 2021	França	263	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com desfechos desfavoráveis	Neutro

Tabela 7 – Continuação

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Desfechos	Efeito
40	Lahens <i>et al.</i> , 2021	França	347	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com mortalidade	Neutro
41	Lee (Y) <i>et al.</i> , 2021	Coreia do Sul	1.288	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com mortalidade	Neutro
42	Lee <i>et al.</i> , 2021	Coreia do Sul	64.243	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	↑ risco de infecção; Sem relação com severidade e mortalidade	Prejudicial
43	Li <i>et al.</i> , 2021	Estados Unidos	377.206	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	iECA: ↓ chance de infecção	Benéfico
44	Liabeuf <i>et al.</i> , 2021	França	268	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	↑ UTI, ↑ mortalidade antes de UTI.	Prejudicial
45	Liu <i>et al.</i> , 2021	Wuhan, China	306	BRA, iECA e BCC	iSRAA vs BCC	Sem associação entre duração da COVID-19 e desfechos desfavoráveis.	Neutro
46	Loader <i>et al.</i> , 2021	Suécia	165.355	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com severidade e desfechos desfavoráveis	Neutro
47	Luca <i>et al.</i> , 2021	Europa*	6.095	iSRAA (BRA e iECA)	Antes vs depois da admissão	↓ mortalidade em ambos os casos	Benéfico
48	Lukito <i>et al.</i> , 2021	Indonésia	75	Candesartana (BRA)	Candesartana vs controle	↓ tempo de internação hospitalar	Benéfico

Tabela 7 – Continuação

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Desfechos	Efeito
49	Morales <i>et al.</i> , 2021	Espanha e Estados Unidos	1.355.349	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Não associado a risco de infecção e eventos relacionados à hospitalização.	Neutro
50	Mustafic <i>et al.</i> , 2021	Paris, França	13.521	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-ISRAA	Sem associação com necessidade de UTI e mortalidade.	Neutro
51	Nouri-Vaskeh <i>et al.</i> , 2021	Tabriz, Irã	80	Losartana (BRA) e anlodipino (BCC)	Losartana vs anlodipino	Sem associação à hospitalização, tempo de UTI e mortalidade.	Neutro
52	Oh <i>et al.</i> , 2021	Coreia do Sul	1.889	BB e BCC	BB e BCC vs outros anti-HAS	BB: ↓ infecção; BCC: ↓ mortalidade.	Benéfico
53	Oliveira <i>et al.</i> , 2021	Lisboa, Portugal	346	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Efeito protetor; ↑ sobrevivência.	Benéfico
54	Park <i>et al.</i> , 2021	Coreia do Sul	1.905	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação ao aumento de mortalidade.	Neutro
55	Pazoki <i>et al.</i> , 2021	Teerã, Irã	1.413	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	↑ mortalidade em pacientes com DM.	Prejudicial
56	Peñalvo <i>et al.</i> , 2021	Bélgica	10.866	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	↑ recuperação e ↑ sobrevivência.	Benéfico

Tabela 7 – Continuação

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Desfechos	Efeito
57	Peng <i>et al.</i> , 2021	Wuhan, China	1.149	iSRAA, BB e BCC	iSRAA vs BCC e vs BB	BCC: melhora o prognóstico; iSRAA e BB: sem efeito positivo significativo.	Benéfico
58	Puskarich <i>et al.</i> , 2021	Minessota, Estados Unidos	117	Losartana (BRA)	Losartana vs placebo	Não alterou hospitalização ou eventos adversos	Neutro
59	Rezel Potts <i>et al.</i> , 2021	Reino Unido	16.866	iSRAA, BCC, BB e outros anti-HAS	iSRAA vs outros anti-HAS	Sem associação com diagnóstico ou mortalidade	Neutro
60	Rossi <i>et al.</i> , 2021	Itália	590	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com mortalidade	Neutro
61	Roy-Vallejo <i>et al.</i> , 2021	Espanha	11.205	iSRAA (BRA e iECA)	Manter vs descontinuar	Manter: ↓ mortalidade	Benéfico
62	Sablerolles <i>et al.</i> , 2021	Europa*	4.870	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com necessidade de UTI e mortalidade.	Neutro
63	Sandhu <i>et al.</i> , 2021	Estados Unidos	1.724.723	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	↓ risco de infecção	Benéfico
64	Semenzato <i>et al.</i> , 2021	França	1.882.556	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs BCC	iSRAA: ↓ hospitalização, ↓ VM, ↓ mortalidade.	Benéfico

Tabela 7 – Continuação

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Desfechos	Efeito
65	Seo e Son, 2021	Coreia do Sul	234.427	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	↓ risco de infecção ↓ risco de severidade	Benéfico
66	Singh <i>et al.</i> , 2021	Holanda	1.584	iSRAA, BB, BCC e diuréticos.	Manter vs descontinuar	Continuar iSRAA e BB: ↓ mortalidade	Benéfico
67	Suryantoro <i>et al.</i> , 2021	Surabaya, Indonésia	77	BRA, iECA, BB e BCC	iSRAA vs outros anti-HAS	iSRAA: Efeito ainda não comprovado sobre regulação do receptor ECA2.	Neutro
68	Tian <i>et al.</i> , 2021	China	53	iSRAA (BRA e iECA)	Manter vs descontinuar	Manter: associado a ↓ tempo de internação.	Benéfico
69	Wang <i>et al.</i> , 2021	Wuhan, China	67	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com eventos adversos.	Neutro
70	Wu <i>et al.</i> , 2021	China	90	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	↑ proteção orgânica; ↓ resposta inflamatória.	Benéfico
71	Abajo <i>et al.</i> , 2020	Madri, Espanha	12.529	BRA e iECA, BCC, BB diuréticos	iSRAA vs BCC, BB, diuréticos, e outros anti- hipertensivos.	Sem associação com hospitalização, admissão na UTI e mortalidade.	Neutro
72	Aghaaliakbari <i>et al.</i> , 2020	Teerã, Irã	617	iSRAA (BRA e iECA)	BRA vs iECA	iECA: ↑ eventos prejudiciais em pacientes com DM.	Prejudicial

Tabela 7 – Continuação

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Desfechos	Efeito
73	Amat-Santos <i>et al.</i> , 2020	Espanha	102	Ramipril (iECA)	Ramipril vs controle	Sem associação com incidência ou severidade.	Neutro
74	Anzola <i>et al.</i> , 2020	Itália	431	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com severidade e mortalidade.	Neutro
75	Bae <i>et al.</i> , 2020	Coreia do Sul	1.048	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com mortalidade.	Neutro
76	Bolotova <i>et al.</i> , 2020	Nova York, Estados Unidos	250 ver melhor	Losartana	Losartana iniciada na internação	Sem associação nos desfechos.	Neutro
77	Braude <i>et al.</i> , 2020	Itália	1.371	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com mortalidade.	Neutro
78	Bravi <i>et al.</i> , 2020	Itália	1.603	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs controle	Sem associação com severidade.	Neutro
79	Cannata <i>et al.</i> , 2020	Itália	397	iSRAA (BRA e iECA)	Manter vs descontinuar	Manter: ↓ mortalidade.	Benéfico
80	Chen <i>et al.</i> , 2020	Wuhan, China	1.182	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Efeito protetor; ↓ mortalidade; ↓ resposta inflamatória.	Benéfico

Tabela 7 – Continuação

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Desfechos	Efeito
81	Chen R <i>et al.</i> , 2020	Wuhan, China	1.628	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs outros anti-HAS	↓ mortalidade; ↓ SRAG; ↓ VM; ↓ UTI.	Benéfico
82	Cordeanu <i>et al.</i> , 2020	Estrasburgo, França	772	iSRAA	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação nos desfechos.	Neutro
83	Cui <i>et al.</i> , 2020	Xangai, China	27	BRA, iECA, BCC, BB, diuréticos	iSRAA + outros anti-HAS vs não-iSRAA	Sem associação com piora dos sintomas, eventos adversos e prognóstico.	Neutro
84	Fosbøl <i>et al.</i> , 2020	Dinamarca	4.480	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com diagnóstico, severidade e mortalidade.	Neutro
85	Gao <i>et al.</i> , 2020	Wuhan, China	2.877	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com eventos prejudiciais.	Neutro
86	Genet <i>et al.</i> , 2020	França	201	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	↓ mortalidade em idosos.	Benéfico
87	Georges <i>et al.</i> , 2020	França	433	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com efeito protetor, severidade e mortalidade.	Neutro

Tabela 7 – Continuação

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Desfechos	Efeito
88	Golpe <i>et al.</i> , 2020	Espanha	157	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com piores desfechos	Neutro
89	Huang <i>et al.</i> , 2020	Wuhan, China	50	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem/pouca associação com severidade.	Neutro
90	Jung <i>et al.</i> , 2020	Coreia do Sul	5.179	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com mortalidade.	Neutro
91	Kim <i>et al.</i> , 2020	Coreia do Sul	1.374.381	BRA, iECA e BCC	iSRAA vs BCC	Sem associação ao risco de infecção.	Neutro
92	Kocayigit <i>et al.</i> , 2020	Sakarya, Turquia	169	iSRAA, BCC, BB, diuréticos, AB e ARM	iSRAA vs outros anti-HAS	Sem associação entre o uso dos anti-HAS com o curso da doença e mortalidade.	Neutro
93	Lam <i>et al.</i> , 2020	Nova York, Estados Unidos	614	iSRAA	Manter vs descontinuar	↓ necessidade de UTI, ↓ mortalidade.	Benéfico
94	Lim <i>et al.</i> , 2020	Coreia do Sul	130	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	↑ complicações; ↑ mortalidade.	Prejudicial
95	Mancia <i>et al.</i> , 2020	Itália	6.272	BRA, iECA, BCC, BB, diuréticos	iSRAA vs outros anti-HAS	Sem associação com risco de COVID-19 ou com melhor perfil clínico.	Neutro

Tabela 7 – Continuação

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Desfechos	Efeito
96	Meng <i>et al.</i> , 2020	China	417	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Associado com melhora dos desfechos clínicos.	Benéfico
97	Negreira-Caamaño <i>et al.</i> , 2020	Espanha	545	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Sem associação com ↑ necessidade de VM e ↑ mortalidade.	Neutro
98	Oussalah <i>et al.</i> , 2020	França	149	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Associado a ↑ risco de disfunção renal aguda e grave.	Prejudicial
99	Reynolds <i>et al.</i> , 2020	Estados Unidos	2.573	BRA, iECA, BCC, BB e tiazídicos	iSRAA vs outros anti-HAS	Sem associação com probabilidade de COVID-19 positivo e severidade.	Neutro
100	Río <i>et al.</i> , 2020	Espanha	921	iSRAA	iSRAA vs não-iSRAA	Sem impacto na mortalidade ou na necessidade de VM	Neutro
101	Sardu <i>et al.</i> , 2020	Itália	62	BRA, iECA e BCC	iSRAA vs BCC	Sem associação com melhor/pior prognóstico.	Neutro
102	Selçuk <i>et al.</i> , 2020	Turquia	113	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	↑ risco de mortalidade.	Prejudicial
103	Şenkal <i>et al.</i> , 2020	Turquia	611	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	iECA: Associado com efeitos favoráveis.	Benéfico

Tabela 7 – Continuação

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Desfechos	Efeito
104	Soleimani <i>et al.</i> , 2020	Irã	636	BRA	Manter vs descontinuar	Manter: ↓ mortalidade, ↓ VM, ↓ dano renal.	Benéfico
105	Son, Seo e Yang, 2020	Coreia do Sul	2.847	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Não há relação com risco de infecção e severidade.	Neutro
106	Trifirò <i>et al.</i> , 2020	Itália	42.926	BRA, iECA e BCC	BRA vs iECA vs BCC	iSRAA: Não afetam o prognóstico da COVID-19.	Neutro
107	Vila-Corcoles <i>et al.</i> , 2020	Espanha	34.936	BRA, iECA, BCC, BB, diuréticos	iSRAA vs outros anti-HAS	iSRAA: ↓ risco de infecção.	Benéfico
108	Wang <i>et al.</i> , 2020	China	210	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Não houve impacto na: mortalidade, tempo de internação, necessidade de UTI.	Neutro
109	Xu <i>et al.</i> , 2020	China	101	BRA, iECA e BCC	iSRAA vs BCC	Não há associação entre uso e severidade dos desfechos.	Neutro
110	Yan <i>et al.</i> , 2020	China	655	BRA	BRA vs não-BRA	↓ mortalidade.	Benéfico

Tabela 7 – Conclusão

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Desfechos	Efeito
111	Zhang <i>et al.</i> , 2020	China	1.128	iSRAA (BRA e iECA)	Usuários vs não-usuários	↓ risco de mortalidade.	Benéfico
112	Zhou, Zhu e Xu, 2020	China	110	iSRAA (BRA e iECA)	iSRAA vs não-iSRAA	Não muda prognóstico da COVID-19.	Neutro

Legenda. Nº: número de ordem. n: total de pacientes incluídos no estudo. Anti-HAS: anti-hipertensivos. iSRAA: inibidores do sistema renina-angiotensina aldosterona. iECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina 2. BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina. BCC: bloqueadores de canais de cálcio. BB: beta-bloqueadores. UTI: unidade de terapia intensiva. VM: ventilação mecânica. ↑: aumentar. ↓: diminuir. Fonte: elaborado pelo autor.

4.2.2 Impacto da terapia com fármacos hipoglicemiantes na evolução da COVID-19: uma análise crítica

A Tabela 8 mostra a seleção de 30 referências, entre as quais 28 tratam sobre o uso prévio do hipoglicemiante oral metformina para tratamento da diabetes e a relação com a evolução da COVID-19. Outras 2 referências dão ênfase ao uso da insulina no mesmo contexto. Esses estudos foram realizados com dados de mais de 3 milhões de pacientes espalhados por 13 países diferentes (Quadro 4).

Um total de 22 trabalhos (73,3%) realizados com pacientes com diabetes demonstraram efeito benéfico da metformina sobre desfechos relacionados à infecção pelo SARS CoV-2 (Figura 12A). A redução da mortalidade por COVID-19 foi o efeito positivo apresentado com maior frequência nestes estudos (Figura 12B). O uso contínuo da metformina também mostrou redução da severidade bem como a diminuição de eventos inflamatórios causados pela COVID-19.

De modo contrário, 6 estudos (20,0%) apresentaram efeitos prejudiciais dos fármacos usados no tratamento do diabetes sobre a COVID-19. O aumento da severidade e da mortalidade foram os efeitos prejudiciais apresentados com maior frequência nestes estudos (Figura 12C). Apenas 2 referências (6,7%) relacionando uso contínuo prévio de metformina mostraram efeito neutro sobre a COVID-19.

Os pacientes com comorbidades, como diabetes mellitus tipo 2, são mais susceptíveis à infecção pelo SARS-CoV-2 (MIN *et al.*, 2022). O diabetes está associado com maior expressão da ECA2, a enzima receptora do SARS-CoV-2. É comum que os pacientes diabéticos usem fármacos iSRAA, além de hipoglicemiantes como a metformina (FANG; KARAKIULAKIS; ROTH, 2020). Por isso, a super expressão da ECA2 nestes indivíduos foi uma preocupação. O quadro da COVID-19 poderia ser ainda mais severo quando o controle glicêmico não é realizado de maneira adequada. Os pacientes com diabetes sem o devido tratamento farmacológico que auxilie na redução da glicemia ficam expostos à maior chance de hospitalização, maior severidade e mortalidade (MIN *et al.*, 2022). Os dados coletados na primeira parte deste trabalho não evidenciaram de forma significativa as consequências do tratamento com antidiabéticos em relação à infecção do SARS-CoV-2. A pesquisa realizada na literatura buscou esclarecer os efeitos do tratamento hipoglicemiante, em especial a metformina, sobre a COVID-19.

4.2.2.1 Metformina

Em 1949, a metformina, até então chamada de flumamina, já era indicada para o tratamento da influenza (BAILEY, 2017; GARCIA, 1950). Na década seguinte, em 1957, ela passou a ser utilizada para tratamento do diabetes. Atualmente, a metformina é amplamente utilizada no controle glicêmico dos pacientes com diabetes mellitus (WIERNSPERGER *et al.*, 2022). O hipoglicemiante oral metformina foi um dos fármacos que mereceu atenção particular neste trabalho, pois além de ser o tratamento de primeira linha contra o diabetes, foi o medicamento de uso contínuo mais utilizado pela amostra deste estudo. Trata-se de um fármaco bem tolerado, de atividade hipoglicemiante eficaz, de fácil acesso e com baixo custo (GAO *et al.*, 2020; OJEDA-FERNANDEZ *et al.*, 2022). De fato, por ser um fármaco com efeito pleiotrópico, a metformina pode apresentar atividades benéficas que vão além da sua repercussão na glicemia (MA *et al.*, 2022).

Devido às suas propriedades antivirais e aos efeitos anti-inflamatórios, alguns pesquisadores investigaram se o uso da metformina pode ser favorável nos pacientes com diabetes e COVID-19 (MA *et al.*, 2022). A maioria das referências encontradas mostram associações favoráveis entre o uso contínuo da metformina sobre os desfechos relacionados à COVID-19. Já no início da pandemia, considerou-se que a farmacoterapia com metformina pudesse auxiliar na prevenção da COVID-19 nos pacientes com diabetes (OH e SONG, 2020). A metformina afeta uma diversidade de mecanismos fisiopatológicos envolvidos na resposta imune, na disseminação sistêmica e nas sequelas do SARS-CoV-2. Este medicamento tem a capacidade de reduzir a inflamação e a infecção, além de desempenhar efeitos favoráveis sobre a microcirculação. A metformina está relacionada à preservação da integridade dos pequenos vasos sanguíneos, particularmente em relação à sua motricidade, regulação de fluxo e permeabilidade (WIERNSPERGER *et al.*, 2022). Os pacientes com formas menos graves da COVID-19 tendem a procurar menos os atendimentos de saúde em decorrência das suas manifestações clínicas. Nesse contexto, os dados coletados referem-se apenas aos pacientes que buscaram atendimento e que permaneceram hospitalizados. Isso nos impede de especular sobre quaisquer influências da metformina no curso da COVID-19 baseados em nossos resultados. Porém, estudos mais elaborados mostraram que o uso da metformina pode ser associado ao risco reduzido de hospitalização desses pacientes. Por consequência, o

uso de metformina está associado ao risco reduzido de hospitalização (GHANY *et al.*, 2021; OJEDA-FERNANDEZ *et al.*, 2022).

4.2.2.1.1 A metformina e os desfechos da COVID-19

Os indivíduos com bom controle glicêmico realizado com metformina têm desfechos clínicos semelhantes aos pacientes com COVID-19 sem diabetes. Comparados a outros pacientes, os tratados previamente com metformina passam menos dias internados nos hospitais. O tratamento com metformina está associado com níveis mais baixos de marcadores inflamatórios, menor risco de eventos trombóticos e menor chance de isquemia renal. A resposta inflamatória reduzida ajuda a diminuir os eventos adversos causados e a severidade da COVID-19 (USMAN., *et al.*, 2022; WONG *et al.*, 2022).

Os quadros menos severos da COVID-19 desenvolvem menos complicações durante a hospitalização. Deste modo, os pacientes que faziam uso de metformina tiveram formas menos graves de COVID-19 em diferentes estudos (GHANY *et al.*, 2021; TAMURA *et al.*, 2021). A gravidade da COVID-19 está relacionada ao desenvolvimento da SRAG. Como esses pacientes têm menor chance de desenvolver SRAG, apresentam menor risco de admissão em UTI e menor necessidade de ventilação mecânica (CHENG *et al.*, 2021; GHANY *et al.*, 2021; JIANG *et al.*, 2021; OJEDA-FERNANDEZ *et al.*, 2022; TAMURA *et al.*, 2021; USMAN *et al.*, 2022). Como resumido na Tabela 8, dentre os estudos encontrados, a ampla maioria mostrou que o tratamento prévio do diabetes com metformina foi associado à melhora clínica e à redução significativa do risco de mortalidade nos pacientes hospitalizados com COVID-19 (CROUSE *et al.*, 2020; GHANY *et al.*, 2021; KHUNTI *et al.*, 2021; LALAU *et al.*, 2021; LALLY *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2021; LUO *et al.*, 2020; MA *et al.*, 2022; OJEDA-FERNANDEZ *et al.*, 2022; SAYGILI *et al.*, 2022; WONG *et al.*, 2022).

Apesar das referências apontadas acima alguns trabalhos descreveram efeitos prejudiciais, potencialmente ligados à metformina sobre a COVID-19. O tratamento com metformina esteve associado a maior severidade da infecção quando comparado aos indivíduos não tratados com metformina (GAO *et al.*, 2020; NAVALE *et al.*, 2022). Os pacientes que usavam a metformina associada a pelo menos uma outra classe de fármaco antidiabético apresentaram maior risco de hospitalização em

comparação aos pacientes que não se tratavam com esses fármacos (MIN *et al.*, 2022). A acidose láctica causada pela metformina é um evento adverso raramente relatado, mas potencialmente fatal. A mortalidade destes casos pode superar os 50%. Portanto, os pacientes tratados com metformina devem ser devidamente monitorados a fim de evitar insuficiência renal aguda e a acidose láctica. Por este motivo, a metformina não é indicada em pacientes com disfunção orgânica, hipóxia e COVID-19 grave devido ao risco de acidose láctica (VORDONI *et al.*, 2021). Mesmo com essas limitações, a metformina tem se mostrado segura como monoterapia ou associada a outros fármacos hipoglicemiantes (PÉREZ-BELMONTE *et al.*, 2020). Semelhante ao que foi exposto anteriormente sobre os iSRAA, os pacientes com necessidade de associar mais fármacos para controlar a glicemia já apresentam algum prejuízo adicional devido à gravidade da doença de base. O mesmo acontece em pacientes com quadros mais severos da COVID-19. A severidade pode não estar relacionada ao uso da metformina, e sim às condições de saúde do paciente.

4.2.2.2 *Insulina*

Quando um paciente com diabetes é hospitalizado, é conduta padrão que os hipoglicemiantes orais sejam suspensos temporariamente e o controle glicêmico passe a ser realizado através da insulina. Porém, a insulina é o fármaco antidiabético que mostrou maior relação com a mortalidade de pacientes com COVID-19 (RIAHI *et al.*, 2021; YU *et al.*, 2021). Em pacientes internados, a insulina foi associada à maior resposta inflamatória e à disfunção orgânica, conduzindo a um quadro mais severo da COVID-19 (YU *et al.*, 2021). A insulina também se mostrou associada ao risco aumentado de necessidade de intubação (CHENG *et al.*, 2021). Além de ser utilizada durante a hospitalização, a insulina é combinada com outros fármacos hipoglicemiantes como parte do tratamento do diabetes em pacientes não internados. O uso domiciliar de insulina frequentemente reflete estágios mais avançados do diabetes tipo 2, nos quais a produção endógena de insulina deixa de ser passível de modulação por outros fármacos. Nesse contexto, estudos também demonstraram que houve aumento da mortalidade por COVID-19 entre os pacientes que requerem administrações diárias de insulina (KHUNTI *et al.*, 2021; RIAHI *et al.*, 2021). Baseados nessas evidências, alguns autores sugeriram que a insulina deve ser utilizada com

cautela nos pacientes com COVID-19, tanto no contexto hospitalar como ambulatorial (CHENG *et al.*, 2021).

Em resumo, a otimização do controle glicêmico é a melhor estratégia a ser seguida nos pacientes com diabetes. A metformina é o hipoglicemiante oral mais prescrito e o de mais fácil acesso. Pode ser utilizada em monoterapia ou associada a outros fármacos antidiabéticos. Como a maioria das referências encontradas na literatura apontam, sugere-se que o tratamento com a metformina deve ser mantido durante a COVID-19, a não ser que o paciente apresente alguma contraindicação ou possibilidade de evento adverso (MA *et al.*, 2022; WANG *et al.*, 2021).

Quadro 4 – Características dos estudos relacionados aos fármacos antidiabéticos

Aspectos quantitativos		
Total de participantes nos estudos	3.011.868	
Total de países envolvidos	13	
Total de artigos	30	
Países e quantidade de estudos por país		
Estados Unidos	8	
China	7	
França, Hong Kong, Reino Unido e Itália	2 em cada país (8)	
Brasil, Coreia do Sul, Espanha, Grécia, Índia, Iraque e Turquia	1 em cada país (7)	
Distribuição dos resultados descritos	n	%
Benéfico	22	73,3%
Neutro	2	6,7%
Prejudicial	6	20,0%

Fonte: Elaborado pelo autor.

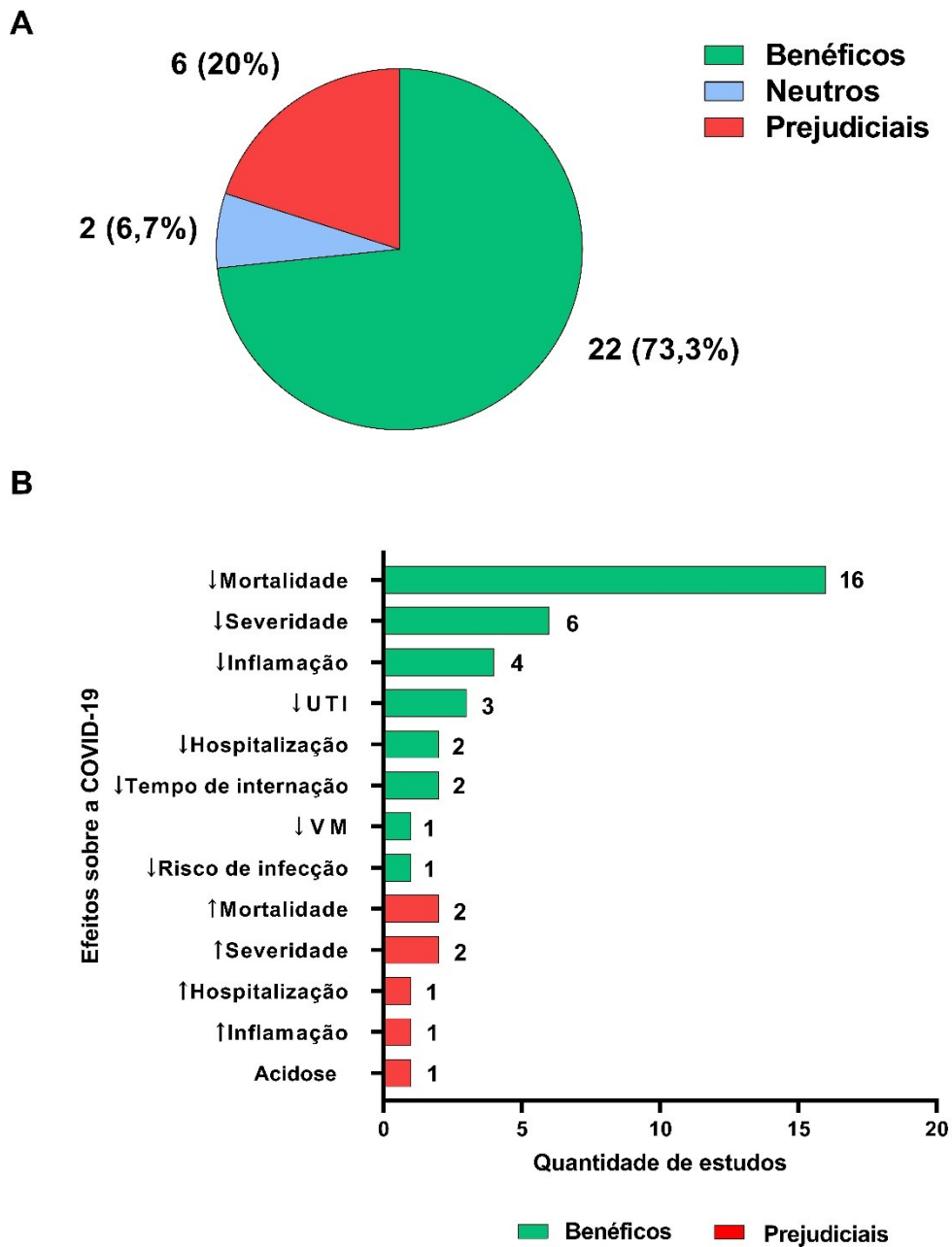


Figura 12 – Distribuição dos desfechos relacionados ao uso de antidiabéticos. Os estudos dão ênfase à ação da metformina sobre a COVID-19. **A:** Quantidade e proporção (%) de estudos com resultado benéfico, neutro e prejudicial. **B:** Efeitos benéficos e prejudiciais predominantes da metformina. UTI: necessidade de unidade de terapia intensiva; VM: necessidade de ventilação mecânica; ↑: aumentar; ↓: diminuir. Fonte: Elaborada pelo autor.

Tabela 8 – Estudos que relatam os efeitos do uso da metformina sobre a COVID-19. Continua

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Resultados	Efeito
1	Ma <i>et al.</i> , 2022	Easton, Estados Unidos	1.356	Metformina	Metformina vs não-metformina	↓ mortalidade hospitalar.	Benéfico
2	Min <i>et al.</i> , 2022	Nova York, Estados Unidos	30.747	Metformina	Metformina vs outros antidiabéticos	↑ hospitalização.	Prejudicial
3	Navale <i>et al.</i> , 2022	Índia	150	Metformina	Metformina vs não-metformina	↑ severidade.	Prejudicial
4	Ojeda-Fernández <i>et al.</i> , 2022	Lombardia, Itália	31.966	Metformina	Metformina vs não-metformina	↓ Hospitalização, ↓ admissão na UTI ↓ mortalidade.	Benéfico
5	Saygili <i>et al.</i> , 2022	Turquia	586	Metformina	Metformina vs não-metformina	↓ mortalidade hospitalar e pós-alta.	Benéfico
6	Usman <i>et al.</i> , 2022	Baltimore, Estados Unidos	148	Metformina	Metformina vs não-metformina	↓ níveis de marcadores inflamatórios, oxidativos e de coagulação. ↓ tempo de hospitalização; ↓ VM.	Benéfico
7	Wong <i>et al.</i> , 2022	Hong Kong	786	Metformina	Metformina vs não-metformina	↓ mortalidade; ↓ chances de síndrome inflamatória.	Benéfico

Tabela 8 – Continuação

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Resultados	Efeito
8	Al-Salameh <i>et al.</i> , 2021	Amiens, França	145	Metformina	Continuar vs descontinuar.	↓ Necessidade de UTI; ↓ Mortalidade quando continuada durante internação.	Benéfico
9	Bramante <i>et al.</i> , 2021	Estados Unidos	9.555	Metformina	Metformina vs não-metformina	↓ Severidade.	Benéfico
10	Cheng <i>et al.</i> , 2021	Xiangyang, China	407	Metformina e insulina	Metformina vs insulina	Metformina: ↓ admissão na UTI Insulina: usar com moderação.	Benéfico
11	Ghany <i>et al.</i> , 2021	Estados Unidos	1.139	Metformina	Metformina vs não-metformina	↓ hospitalização; ↓ risco de SRAG; ↓ mortalidade.	Benéfico.
12	Jiang <i>et al.</i> , 2021	Hubei, China	328	Metformina	Metformina vs não-metformina	↓ risco de SRAG; Sem associação com mortalidade.	Benéfico
13	Khunti <i>et al.</i> , 2021	Reino Unido	2.851.465	Metformina, insulina	Metformina, insulina e outros antidiabéticos	Metformina: ↓ risco de mortalidade.	Benéfico
14	Lalau <i>et al.</i> , 2021	França	2.449	Metformina	Metformina vs não-metformina	↓ risco de mortalidade.	Benéfico

Tabela 8 – Continuação

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Resultados	Efeito
15	Lally <i>et al.</i> , 2021	Estados Unidos	134	Metformina	Metformina vs não metformina.	↓ mortalidade	Benéfico
16	Li <i>et al.</i> , 2021	Wuhan, China	131	Metformina e acarbose	Metformina sozinha ou associada	↓ mortalidade	Benéfico
17	Luk <i>et al.</i> , 2021	Hong Kong	1.220	Metformina, sulfonilureias, insulina, iDPP-4.	Metformina vs outros antidiabéticos	Metformina: menores complicações por COVID-19	Benéfico
18	Nafhaki <i>et al.</i> , 2021	Iraque	120	Metformina, sulfonilureias, insulina, iDPP-4	Metformina vs outros antidiabéticos	Metformina: associada com eventos favoráveis em pacientes hospitalizados com COVID-19.	Benéfico
19	Oh e Song, 2021	Coreia do Sul	27.493	Metformina	Metformina vs controle	Benefícios potenciais na prevenção da COVID-19	Benéfico
20	Riahi <i>et al.</i> , 2021	Filadélfia, Estados Unidos	166	Insulina	Insulina vs não-insulina.	↑ mortalidade em terapia domiciliar com insulina.	Prejudicial
21	Silverii <i>et al.</i> , 2021	Itália	159	Metformina, sulfonilureias, insulina, iDPP-4	Metformina vs outros antidiabéticos	Metformina: ↓ mortalidade	Benéfico

Tabela 8 - Continuação

Nº	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Resultados	Efeito
22	Tamura <i>et al.</i> , 2021	Brasil	1.170	Metformina	Uso antes e após admissão hospitalar.	↓ severidade na admissão. ↓ risco mortalidade; Melhor prognóstico	Benéfico
23	Vordoni <i>et al.</i> , 2021	Atenas, Grécia	1	Metformina	Sem comparador. Relato de caso.	Efeito adverso: Acidose	Prejudicial
24	Wang <i>et al.</i> , 2021	Reino Unido	20.542	Metformina	Metformina vs não-metformina	Sem associação com susceptibilidade à infecção por COVID-19 e mortalidade.	Neutro
25	Yu <i>et al.</i> , 2021	Wuhan, China	689	Insulina	Insulina sozinha ou associada a outros antidiabéticos.	↑ mortalidade; ↑ inflamação; ↑ danos aos órgãos.	Prejudicial
26	Crouse <i>et al.</i> , 2020	Birmingham, Estados Unidos	25.326	Metformina	Usuários vs não usuários	↓ mortalidade	Benéfico
27	Gao <i>et al.</i> , 2020	Hunan e Hubei, China	110	Metformina	Usuários vs não usuários	↑ severidade	Prejudicial
28	Li <i>et al.</i> , 2020	Wuhan, China	131	Metformina	Usuários vs não usuários	Preditor de ↑ sobrevivência e potenciais benéficos.	Benéfico

Tabela 8 - Conclusão

N°	Autor e ano	Local	n	Fármaco	Comparador	Resultados	Efeito
29	Luo <i>et al.</i> , 2020	Wuhan, China	283	Metformina	Usuários vs não usuários	↓ mortalidade	Benéfico
30	Pérez-Belmonte <i>et al.</i> , 2020	Espanha	2.666	Metformina	Metformina sozinha e outros antidiabéticos	Sem associação com mortalidade.	Neutro

Legenda: N°: número de ordem. n: total de pacientes incluídos no estudo. iDPP-4: inibidores da dipeptidil-peptidase 4. ↑: aumentar. ↓: diminuir. Fonte: elaborado pelo autor.

4.3 LIMITAÇÕES

Algumas limitações devem ser destacadas neste estudo. Primeiramente, a amostra envolvida neste trabalho é pequena, o que limita a análise estatística e, conseqüentemente, a interpretação do impacto dos resultados obtidos para a população em geral. O tipo de amostragem utilizada, pacientes hospitalizados, provavelmente impediu a inclusão dos indivíduos com quadros de menor gravidade da COVID-19. Outro ponto importante é que, entre os hospitalizados durante a coleta de dados, aqueles com quadros menos severos tiveram maior participação no estudo. Isto pode justificar a ausência de mortalidade na amostra. Deste modo, a amostra não reflete a realidade da população acometida pela COVID-19. A presença de comorbidades simultâneas e a quantidade de medicamentos utilizados concomitantemente para tratá-las também podem gerar distorções sobre a interpretação dos achados, especialmente em razão do tamanho da amostragem. Este fato pode mascarar o impacto real dos fármacos sobre a COVID-19 e afetar os resultados do estudo. Outro fator limitante foi o tempo restrito de seguimento dos pacientes, visto que foram consideradas somente características de admissão. Não foram coletadas informações de variáveis clínicas e analíticas durante a permanência dos pacientes no hospital que pudessem auxiliar na avaliação da progressão e da gravidade da COVID-19. Apesar das restrições da primeira parte da pesquisa, nosso estudo buscou evidenciar, por meio de pesquisa na literatura, a importância da manutenção dos tratamentos farmacológicos adequados no controle das doenças crônicas em tempos de incertezas e desinformação, como foi a pandemia da COVID-19.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 foi a maior ameaça à saúde pública do mundo contemporâneo. Como o HU-UFSC/EBSERH foi e continua sendo um dos principais hospitais públicos referência no atendimento aos pacientes com COVID-19 na capital catarinense, dois terços dos participantes deste estudo admitidos na emergência respiratória eram moradores do município de Florianópolis-SC, e praticamente todos, da região da Grande Florianópolis. Nos momentos em que houve agravamento da situação da pandemia em todo o Brasil, o HU-UFSC/EBSERH recebeu pacientes de outros municípios de Santa Catarina e até de outros estados, como durante a crise em Manaus.

A existência de comorbidades causadas pelo estilo de vida e pelo envelhecimento da população faz com que seja cada vez mais necessário o tratamento destas com medicamentos de uso contínuo. A investigação sobre os pacientes internados com COVID-19 no HU-UFSC/EBSERH reforçou que hipertensão e diabetes mellitus estão entre as doenças crônicas presentes de maneira mais ampla atualmente entre os indivíduos. Foram justamente os anti-hipertensivos iSRAA e o hipoglicemiante oral metformina os fármacos de uso contínuo mais utilizados por estes pacientes. No início da pandemia levantou-se a preocupação de que os iSRAA, por indiretamente modularem as quantidades expressas de ECA2, receptor funcional do novo coronavírus, poderiam tornar os pacientes hipertensos ainda mais vulneráveis à infecção e aos efeitos nocivos da COVID-19. Esta incerteza poderia ser relacionada a outros fármacos de uso contínuo. Restava investigar se o tratamento prévio com estes fármacos poderia ter influência sobre os desfechos da COVID-19.

As limitações relacionadas à amostra do estudo, incluindo o número reduzido de participantes, não permitiram que se obtivesse uma conclusão satisfatória sobre o questionamento principal do nosso estudo. A hipertensão e o diabetes foram as comorbidades mais prevalentes nos pacientes incluídos na fase de coleta de dados deste trabalho. O grupo de fármacos mais utilizado foi o dos anti-hipertensivos iSRAA, entre os quais estão incluídos os BRA e os iECA. Além de atuar no controle da hipertensão, estes medicamentos são amplamente prescritos no manejo de outras doenças cardiovasculares. A metformina é o fármaco usado na primeira linha do tratamento da diabetes. Também foi o medicamento de uso contínuo individualmente

mais utilizado pelos pacientes analisados. Foram esses fármacos que deram direcionamento para que se realizasse a pesquisa nas bases de dados.

A análise dos estudos encontrados demonstrou que o uso prévio tanto da metformina como dos iSRAA não parecem estar associados aos desfechos prejudiciais da COVID-19. Os anti-hipertensivos iSRAA apresentaram efeitos benéficos que podem se contrapor à COVID-19. A metformina possui características antivirais e anti-inflamatórias que podem desempenhar efeitos protetores em relação à infecção pelo SARS-CoV-2. De acordo com a maior parte dos estudos publicados e que foram acessados na nossa análise, o uso contínuo destes fármacos esteve relacionado à redução de mortalidade, de severidade e de outros desfechos danosos da COVID-19. Dessa forma, com base nos dados coletados no HU-UFSC/EBSERH e nos estudos analisados, a hipótese que gerou nosso trabalho não pôde ser comprovada. Ao contrário, as evidências da literatura indicaram que os tratamentos com anti-hipertensivos iSRAA e com o hipoglicemiante oral metformina devem ser mantidos nos pacientes com COVID-19, a não ser que, durante o curso da doença o paciente apresente alguma contraindicação de uso. Estudos mais aprofundados são necessários para comprovar os benefícios, bem como para demonstrar qual o tempo mínimo de tratamento, e em qual a dose e posologia esses fármacos de fato começam a desempenhar seus efeitos protetores contra a COVID-19. Da mesma forma, pode ser interessante estudar se os potenciais efeitos benéficos desses fármacos se repetem contra outras condições associadas a vírus.

O desenvolvimento das vacinas fez com que a fase mais crítica da pandemia, com maior taxa de infecções e mortalidade por COVID-19, tenha ficado para trás. Porém, infelizmente este período também foi marcado por negligência, desinformação e pelo uso inadequado de medicamentos. A automedicação, principalmente a utilização de fármacos sem comprovação científica, com objetivo de prevenir ou tratar a COVID-19, foi uma questão preocupante durante a pandemia. Da mesma forma, a descontinuação de tratamentos para doenças crônicas, tem como consequência o prejuízo à saúde. A interrupção ou modificação de tratamentos realizados com iSRAA sem informações e critérios bem estabelecidos, por receio de da COVID-19, pode levar à deterioração gradual e silenciosa do estado de saúde do paciente. Esta atitude pode prejudicar pessoas com outros problemas de saúde, além da hipertensão, e que fazem uso de outros medicamentos de uso contínuo, além dos iSRAA. Sendo assim,

foi desenvolvido um infográfico que ilustra de forma resumida o andamento deste estudo e mostra, baseado nas informações encontradas durante a pesquisa na literatura, a importância da preservação dos tratamentos farmacológicos nos pacientes com doenças crônicas durante a pandemia da COVID-19. O infográfico é apresentado no APÊNDICE B deste trabalho, e pode ser acessado no *site* do Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia por meio do *link* <https://bitly.com/infograficoguanabara> ou do QR Code abaixo.



REFERÊNCIAS

- ABAJO, Francisco J de; RODRÍGUEZ-MARTÍN, Sara; LERMA, Victoria; MEJÍA-ABRIL, Gina; AGUILAR, Mónica; GARCÍA-LUQUE, Amelia; LAREDO, Leonor; LAOSA, Olga; A CENTENO-SOTO, Gustavo; GÁLVEZ, María Ángeles. Use of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. **The Lancet**, [S.L.], v. 395, n. 10238, p. 1705-1714, maio 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31030-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31030-8).
- ABAJO, Francisco J. de; RODRÍGUEZ-MIGUEL, Antonio; RODRÍGUEZ-MARTÍN, Sara; LERMA, Victoria; GARCÍA-LLEDÓ, Alberto; ABAJO, F. J. de; RODRÍGUEZ-MIGUEL, A.; RODRÍGUEZ-MARTÍN, S.; LERMA, V.; GARCÍA-LLEDÓ, A.. Impact of in-hospital discontinuation with angiotensin receptor blockers or converting enzyme inhibitors on mortality of COVID-19 patients: a retrospective cohort study. **BMC Medicine**, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 1-15, 12 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-021-01992-9>.
- ABDULLAH, Muhammad; KHAN, Khurshid; JAVED, Munaza; IQBAL, Javeid; WAHEED, Khalid; AKHTAR, Muhammad Naeem; CHACHAR, Aijaz Zeeshan K. A Comparison of Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Cases Taking Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Versus Other Antihypertensive Drugs. **Cureus**, [S.L.], p. 1-5, 18 jan. 2021. Cureus, Inc.. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.12757>.
- ACOSTA, R. Alfonso Hernandez; GARRIGOS, Zerelda Esquer; MARCELIN, Jasmine R.; VIJAYVARGIYA, Prakhar. COVID-19 Pathogenesis and Clinical Manifestations. **Infectious Disease Clinics of North America**, [S.L.], v. 36, n. 2, p. 231-249, jun. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2022.01.003>.
- AGHAALIAKBARI, Farshad *et al.* Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, A Risk Factor of Poor Outcome in Diabetic Patients with COVID-19 Infection. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, [s. l.], v. 14, n. 6, p. 482-487, nov. 2020.
- AKYÜZ, Abdurrahman; İŞĐK, Ferhat; ASLAN, Burhan; ÇAP, Murat; KAYA, İlyas; ATLĐ, Özgür; İNCİ, Ümit; TAŞTAN, Ercan; AKTAN, Adem; BILGE, Önder. The effect of RAAS inhibitors on acute hypoxemic respiratory failure and in-hospital mortality in the hypertensive Covid-19 patients. **Clinical and Experimental Hypertension**, [S.L.], v. 43, n. 7, p. 587-596, 6 maio 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10641963.2021.1916947>.
- AL-SALAMEH, Abdallah; BENNIS, Youssef; CARIOU, Bertrand; LALAU, Jean-Daniel. The association between metformin treatment and COVID-19 outcomes according to metformin continuation during hospitalisation. **Diabetes & Metabolism**, [S.L.], v. 47, n. 6, p. 1-2, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2021.101297>.
- AMAT-SANTOS, Ignacio J.; SANTOS-MARTINEZ, Sandra; LÓPEZ-OTERO, Diego; NOMBELA-FRANCO, Luis; GUTIÉRREZ-IBANES, Enrique; VALLE, Raquel del; MUÑOZ-GARCÍA, Erika; JIMÉNEZ-DÍAZ, Víctor A.; REGUEIRO, Ander; GONZÁLEZ-FERREIRO, Rocío. Ramipril in High-Risk Patients With COVID-19. **Journal of the American College of Cardiology**, [S.L.], v. 76, n. 3, p. 268-276, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.040>.
- AN, Jaejin; WEI, Rong; ZHOU, Hui; LUONG, Tiffany Q.; GOULD, Michael K.; MEFFORD, Matthew T.; HARRISON, Teresa N.; CREEKMUR, Beth; LEE, Ming-Sum;

SIM, John J.. 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**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 1-24, 2 fev. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.019669>.

ANGELI, Fabio; VERDECCHIA, Paolo; BALESTRINO, Antonella; BRUSCHI, Claudio; CERIANA, Piero; CHIOVATO, Luca; VECCHIA, Laura Adelaide dalla; FANFULLA, Francesco; LAROVERE, Maria Teresa; PEREGO, Francesca. Renin Angiotensin System Blockers and Risk of Mortality in Hypertensive Patients Hospitalized for COVID-19: an italian registry. **Journal of Cardiovascular Development and Disease**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-12, 6 jan. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcdd9010015>.

ANZOLA, Gian Paolo; BARTOLAMINELLI, Clara; GREGORINI, Gina Alessandra; COZZOLI, Chiara; GATTI, Francesca; MORA, Alessandra; CHARALAMPAKIS, Dimitrios; PALMIGIANO, Andrea; SIMONE, Michele de; COMINI, Alice. Neither ACEIs nor ARBs are associated with respiratory distress or mortality in COVID-19 results of a prospective study on a hospital-based cohort. **Internal and Emergency Medicine**, [S.L.], v. 15, n. 8, p. 1477-1484, 23 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-020-02500-2>.

ASAI, Yusuke; NOMOTO, Hidetoshi; HAYAKAWA, Kayoko; MATSUNAGA, Nobuaki; TSUZUKI, Shinya; TERADA, Mari; OHTSU, Hiroshi; KITAJIMA, Koji; SUZUKI, Kumiko; SUZUKI, Tetsuya. Comorbidities as Risk Factors for Severe Disease in Hospitalized Elderly COVID-19 Patients by Different Age-Groups in Japan. **Gerontology**, [S.L.], v. 68, n. 9, p. 1027-1037, 2022. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000521000>.

BAE, Jae Hyun; CHOI, Sun Kyu; KIM, Nam Hoon; LEE, Juneyoung; KIM, Sin Gon. Use of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Severe COVID-19 Outcomes in Patients with Hypertension: a nationwide cohort study. **Diabetes & Metabolism Journal**, [S.L.], v. 45, n. 3, p. 430-438, 31 maio 2021. Korean Diabetes Association. <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2020.0279>.

BAE, Seongman; KIM, Ju Hyeon; KIM, Ye-Jee; LIM, Joon Seo; YUN, Sung-Cheol; KIM, Young-Hak; LEE, Sang-Oh; KIM, Sung-Han. Effects of Recent Use of Renin-Angiotensin System Inhibitors on Mortality of Patients With Coronavirus Disease 2019. **Open Forum Infectious Diseases**, [S.L.], v. 7, n. 11, p. 1-5, 27 out. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofaa519>.

BAILEY, Clifford J.. Metformin: historical overview. **Diabetologia**, [S.L.], v. 60, n. 9, p. 1566-1576, 3 ago. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>.

BAILLY, Laurent; FABRE, Roxane; COURJON, Johan; CARLES, Michel; DELLAMONICA, Jean; PRADIER, Christian. Obesity, diabetes, hypertension and severe outcomes among inpatients with coronavirus disease 2019: a nationwide study. **Clinical Microbiology and Infection**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 114-123, jan. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.09.010>.

BAKER, Julien S.; SUPRIYA, Rashmi; DUTHEIL, Frédéric; GAO, Yang. Obesity: treatments, conceptualizations, and future directions for a growing problem. **Biology**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 160, 19 jan. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biology11020160>.

BASLILAR, Seyma; SAYLAN, Bengu. Patients with hypertension hospitalized with COVID-19 pneumonia using angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers or other antihypertensives: retrospective analysis of 435 patients. **Annals of Saudi Medicine**, [S.L.], v. 41, n. 5, p. 268-273, set. 2021. King Faisal Specialist Hospital and Research Centre. <http://dx.doi.org/10.5144/0256-4947.2021.268>.

BAUER, Ann Z.; GORE, Rebecca; SAMA, Susan R.; ROSIELLO, Richard; GARBER, Lawrence; SUNDARESAN, Devi; MCDONALD, Anne; ARRUDA, Patricia; KRIEBEL, David. Hypertension, medications, and risk of severe COVID-19: a massachusetts community-based observational study. **The Journal of Clinical Hypertension**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 21-27, 21 nov. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jch.14101>.

BIANCOLELLA, Michela; COLONA, Vito Luigi; MEHRIAN-SHAI, Ruty; WATT, Jessica Lee; LUZZATTO, Lucio; NOVELLI, Giuseppe; REICHARDT, Juergen K. V.. COVID-19 2022 update: transition of the pandemic to the endemic phase. **Human Genomics**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-12, 1 jun. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s40246-022-00392-1>.

BOLOTOVA, Olena; YOO, Jeanwoo; CHAUDHRI, Imran; MARCOS, Luis A.; SAHIB, Haseena; KORAI SHY, Farrukh M.; SKOPICKI, Hal; AHMAD, Sahar; MALLIPATTU, Sandeep K.. Safety, tolerability, and outcomes of losartan use in patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection: a feasibility study. **PLoS One**, [S.L.], v. 15, n. 12, p. 1-17, 30 dez. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0244708>.

BRAMANTE, Carolyn T.; BUSE, John; TAMARITZ, Leonardo; PALACIO, Ana; COHEN, Ken; VOJTA, Deneen; LIEBOVITZ, David; MITCHELL, Nia; NICKLAS, Jacinda; LINGVAY, Ildiko. Outpatient metformin use is associated with reduced severity of COVID-19 disease in adults with overweight or obesity. **Journal of Medical Virology**, [S.L.], v. 93, n. 7, p. 4273-4279, 23 mar. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26873>.

BRAUDE, Philip; CARTER, Ben; SHORT, Roxanna; VILCHES-MORAGA, Arturo; VERDURI, Alessia; PEARCE, Lyndsay; PRICE, Angeline; QUINN, Terence J.; STECHMAN, Michael; COLLINS, Jemima. The influence of ACE inhibitors and ARBs on hospital length of stay and survival in people with COVID-19. **IJC Heart & Vasculature**, [S.L.], v. 31, p. 1-7, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcha.2020.100660>.

BRAVI, Francesca; FLACCO, Maria Elena; CARRADORI, Tiziano; VOLTA, Carlo Alberto; COSENZA, Giuseppe; TOGNI, Aldo de; MARTELLUCCI, Cecilia Acuti; PARRUTI, Giustino; MANTOVANI, Lorenzo; MANZOLI, Lamberto. Predictors of severe or lethal COVID-19, including Angiotensin Converting Enzyme inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers, in a sample of infected Italian citizens. **PLoS One**, [S.L.], v. 15, n. 6, p. 1-10, 24 jun. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0235248>.

BYTTEBIER, Geert; BELMANS, Luc; ALEXANDER, Myriam; SAXBERG, Bo E. H.; SPIEGELEER, Bart de; SPIEGELEER, Anton de; DEVREKER, Nick; VAN PRAET, Jens T.; VANHOVE, Karolien; REYBROUCK, Reinhilde. Hospital mortality in COVID-19 patients in Belgium treated with statins, ACE inhibitors and/or ARBs. **Human**

Vaccines & Immunotherapeutics, [S.L.], v. 17, n. 9, p. 2841-2850, 28 maio 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2021.1920271>.

CANNATA, Francesco; CHIARITO, Mauro; REIMERS, Bernhard; AZZOLINI, Elena; FERRANTE, Giuseppe; MY, Ilaria; VIGGIANI, Giacomo; PANICO, Cristina; REGAZZOLI, Damiano; CICCARELLI, Michele. Continuation versus discontinuation of ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers in COVID-19: effects on blood pressure control and mortality. **European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 6, n. 6, p. 412-414, 5 jun. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa056>.

CHAVEZ, Summer; LONG, Brit; KOYFMAN, Alex; LIANG, Stephen Y.. Coronavirus Disease (COVID-19): a primer for emergency physicians. : A primer for emergency physicians. **The American Journal of Emergency Medicine**, [s.l.], p. 1-10, mar. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.03.036>.

CHEN, Chen; WANG, Feng; CHEN, Peng; JIANG, Jiangang; CUI, Guanglin; ZHOU, Ning; MORONI, Francesco; MOSLEHI, Javid J.; AMMIRATI, Enrico; WANG, Dao Wen. Mortality and Pre-Hospitalization Use of Renin-Angiotensin System Inhibitors in Patients with Hypertension and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Journal of the American Heart Association**, [S.L.], v. 9, n. 21, p. 1-40, 3 nov. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.017736>.

CHEN, Renzheng; YANG, Jie; GAO, Xubin; DING, Xiaohan; YANG, Yuanqi; SHEN, Yang; HE, Chunyan; XIANG, Hedong; KE, Jingbin; YUAN, Fangzhengyuan. Influence of blood pressure control and application of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on the outcomes in COVID-19 patients with hypertension. **The Journal of Clinical Hypertension**, [S.L.], v. 22, n. 11, p. 1974-1983, 2 out. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jch.14038>.

CHOKSI, Tatvam T.; ZHANG, Hui; CHEN, Thomas; MALHOTRA, Nikhil. Outcomes of Hospitalized COVID-19 Patients Receiving Renin Angiotensin System Blockers and Calcium Channel Blockers. **American Journal of Nephrology**, [S.L.], v. 52, n. 3, p. 250-260, 2021. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000515232>.

CHOUCHANA, Laurent; BEEKER, Nathanaël; GARCELON, Nicolas; RANCE, Bastien; PARIS, Nicolas; SALAMANCA, Elisa; POLARD, Elisabeth; BURGUN, Anita; TRELUYER, Jean-Marc; NEURAZ, Antoine. Association of Antihypertensive Agents with the Risk of In-Hospital Death in Patients with Covid-19. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, [S.L.], v. 36, n. 3, p. 483-488, 17 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-021-07155-5>.

CHRISTIANSEN, Christian Fynbo; POTTEGÅRD, Anton; HEIDE-JØRGENSEN, Uffe; BODILSEN, Jacob; SØGAARD, Ole Schmeltz; MAENG, Michael; VISTISEN, Simon Tilma; SCHMIDT, Morten; LUND, Lars Christian; REILEV, Mette. SARS-CoV-2 infection and adverse outcomes in users of ACE inhibitors and angiotensin-receptor blockers: a nationwide case-control and cohort analysis. **Thorax**, [S.L.], v. 76, n. 4, p. 370-379, 8 dez. 2020. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215768>.

COHEN, Jordana B; HANFF, Thomas C; WILLIAM, Preethi; SWEITZER, Nancy; ROSADO-SANTANDER, Nelson R; MEDINA, Carola; RODRIGUEZ-MORI, Juan e; RENNA, Nicolás; CHANG, Tara I; CORRALES-MEDINA, Vicente. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. **The Lancet Respiratory**

Medicine, [S.L.], v. 9, n. 3, p. 275-284, mar. 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30558-0](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30558-0).

CORDEANU, Elena-Mihaela; JAMBERT, Lucas; SEVERAC, Francois; LAMBACH, Hélène; TOUSCH, Jonathan; HEITZ, Marie; MIREA, Corina; HAMADÉ, Amer; YOUNES, Waël; FRANTZ, Anne-Sophie. Outcomes of COVID-19 Hospitalized Patients Previously Treated with Renin-Angiotensin System Inhibitors. **Journal of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 11, p. 3472, 28 out. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9113472>.

CROUSE, Andrew B.; GRIMES, Tiffany; LI, Peng; MIGHT, Matthew; OVALLE, Fernando; SHALEV, Anath. Metformin Use Is Associated with Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes. **Frontiers in Endocrinology**, [S.L.], v. 11, p. 1-8, 13 jan. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.600439>.

CUI, Haiming; WU, Feng; FAN, Zhenyu; CHENG, Xin; CHENG, Jilin; FAN, Min. The effects of renin-angiotensin system inhibitors (RASI) in coronavirus disease (COVID-19) with hypertension: a retrospective, single-center trial. **Medicina Clínica (English Edition)**, [S.L.], v. 155, n. 7, p. 295-298, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcle.2020.06.007>.

DALAN, Rinkoo; ANG, Li Wei; TAN, Wilnard y T; FONG, Siew-Wai; TAY, Woo Chiao; CHAN, Yi-Hao; RENIA, Laurent; NG, Lisa F P; LYE, David Chien; CHEW, Daniel e K. The association of hypertension and diabetes pharmacotherapy with COVID-19 severity and immune signatures: an observational study. **European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 48-51, 7 ago. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa098>.

DESAI, Antonio; VOZA, Giuseppe; PAIARDI, Silvia; TEOFILO, Francesca Ilaria; CALTAGIRONE, Giuseppe; PONS, Marta Ripoll; ALOISE, Monia; KOGAN, Maria; TOMMASINI, Tobia; SAVEVSKI, Victor. The role of anti-hypertensive treatment, comorbidities and early introduction of LMWH in the setting of COVID-19: a retrospective, observational study in northern Italy. **International Journal of Cardiology**, [S.L.], v. 324, p. 249-254, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.062>.

DINNES, Jacqueline; SHARMA, Pawana; BERHANE, Sarah; VAN WYK, Susanna s; NYAABA, Nicholas; DOMEN, Julie; TAYLOR, Melissa; CUNNINGHAM, Jane; DAVENPORT, Clare; DITTRICH, Sabine. Rapid, point-of-care antigen tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [S.L.], v. 2022, n. 7, p. 1-871, 22 jul. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd013705.pub3>.

DOTMATICS (United States of America). **Graphpad Outlier Calculator**. 2022. Disponível em: <https://www.graphpad.com/quickcalcs/grubbs1/>. Acesso em: 7 jun. 2022.

DUARTE, Mariano; PELOROSSO, Facundo; NICOLOSI, Liliana N.; SALGADO, M. Victoria; VETULLI, Héctor; AQUIERI, Analía; AZZATO, Francisco; CASTRO, Marcela; COYLE, Javier; DAVOLOS, Ignacio. Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: an open multicenter randomized clinical trial. **Eclinicalmedicine**, [S.L.], v. 37, p. 1-9, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100962>.

DUBLIN, Sascha; WALKER, Rod L; FLOYD, James s; SHORTREED, Susan M; FULLER, Sharon; ALBERTSON-JUNKANS, Ladia; HARRINGTON, Laura B; GREENWOOD-HICKMAN, Mikael Anne; GREEN, Beverly B; PSATY, Bruce M. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and COVID-19 Infection or Hospitalization: a cohort study. **American Journal of Hypertension**, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 339-347, 13 out. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpaa168>.

ELRAYESS, Mohamed A.; ZEDAN, Hadeel T.; ALATTAR, Rand A.; ABUSRIWIL, Hatem; AL-RUWEIDI, Mahmoud Khatib A. A.; ALMURAIKHY, Shamma; PARENGAL, Jabeed; ALHARIRI, Bassem; YASSINE, Hadi M.; HSSAIN, Ali A.. Soluble ACE2 and angiotensin II levels are modulated in hypertensive COVID-19 patients treated with different antihypertension drugs. **Blood Pressure**, [S.L.], v. 31, n. 1, p. 80-90, 12 maio 2022. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/08037051.2022.2055530>.

FANG, Lei; KARAKIULAKIS, George; ROTH, Michael. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? **The Lancet Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 21, abr. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30116-8](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30116-8).

FLORIANÓPOLIS. Prefeitura Municipal de Florianópolis. Secretaria Municipal da Saúde. **Covidômetro**. 2022. Disponível em: <https://covidometrofloripa.com.br/>. Acesso em: 7 nov. 2022.

FOSBØL, Emil L.; BUTT, Jawad H.; ØSTERGAARD, Lauge; ANDERSSON, Charlotte; SELMER, Christian; KRAGHOLM, Kristian; SCHOU, Morten; PHELPS, Matthew; GISLASON, Gunnar H.; GERDS, Thomas A.. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. **JAMA**, [S.L.], v. 324, n. 2, p. 168-177, 14 jul. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.11301>.

GAO, Chao; CAI, Yue; ZHANG, Kan; ZHOU, Lei; ZHANG, Yao; ZHANG, Xijing; LI, Qi; LI, Weiqin; YANG, Shiming; ZHAO, Xiaoyan. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. **European Heart Journal**, [S.L.], v. 41, n. 22, p. 2058-2066, 4 jun. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa433>.

GAO, Yongchao; LIU, Tao; ZHONG, Weijun; LIU, Rong; ZHOU, Honghao; HUANG, Weihua; ZHANG, Wei. Risk of Metformin in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: a preliminary retrospective report. **Clinical and Translational Science**, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 1055-1059, 19 out. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cts.12897>.

GARCIA, Eusebio. Flumamine, a new synthetic analgesic and anti-flu drug. **Journal of Phillipine Medical Association**, [s. l.], v. 7, n. 26, p. 287-293, jul. 1950. PMID: 14779282.

GENET, Bastien; VIDAL, Jean-Sébastien; COHEN, Adrien; BOULLY, Clémence; BEUNARDEAU, Maëlle; HARLÉ, Louise Marine; GONÇALVES, Anna; BOUDALI, Yasmina; HERNANDORENA, Intza; BAILLY, Henri. COVID-19 In-Hospital Mortality and Use of Renin-Angiotensin System Blockers in Geriatrics Patients. **Journal of the American Medical Directors Association**, [S.L.], v. 21, n. 11, p. 1539-1545, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2020.09.004>.

GEORGES, J.-L.; COCHET, H.; ROGER, G.; JEMAA, H. Ben; SOLTANI, J.; AZOWA, J.-B.; MAMOU, R.; GILLES, F.; SABA, J.; PREVOT, A.. Association entre l'hypertension artérielle, les traitements inhibiteurs du système rénine angiotensine et les formes graves de COVID-19. Étude prospective monocentrique française. **Annales de Cardiologie et D'Angéiologie**, [S.L.], v. 69, n. 5, p. 247-254, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ancard.2020.09.030>.

GHANY, Reyan; PALACIO, Ana; DAWKINS, Elissa; CHEN, Gordon; MCCARTER, Daniel; FORBES, Emancia; CHUNG, Brian; TAMARIZ, Leonardo. Metformin is associated with lower hospitalizations, mortality and severe coronavirus infection among elderly medicare minority patients in 8 states in USA. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, [S.L.], v. 15, n. 2, p. 513-518, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2021.02.022>

GHAHRODI, Mohsen Sadeghi *et al.* COVID-19 Prognosis in Patients With/Without a History of ACEI/ARB Consumption. **Iranian Heart Journal**, [s. /], v. 23, n. 1, p. 129-139, jan. 2022.

GOLPE, Rafael; PÉREZ-DE-LLANO, Luis A.; DACAL, David; GUERRERO-SANDE, Hector; POMBO-VIDE, Beatriz; VENTURA-VALCÁRCEL, Pablo. Risk of severe COVID-19 in hypertensive patients treated with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. **Medicina Clínica (English Edition)**, [S.L.], v. 155, n. 11, p. 488-490, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcle.2020.06.028>.

GORDO, Daniel Águila; RIO, Jorge Martínez del; FLORES, Jesús Piqueras. Changes in antihypertensive treatment in surviving patients SARS-CoV-2 respiratory infection and its cardiovascular impact after one year of follow-up. **Medicina Clínica (English Edition)**, [S.L.], v. 158, n. 4, p. 196-197, fev. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcle.2021.06.007>.

GORI, Mauro; BERZUINI, Carlo; D'ELIA, Emilia; GHIRARDI, Arianna; BERNARDINELLI, Luisa; GAVAZZI, Antonello; BALESTRIERI, Giulio; GIAMMARRESI, Andrea; TREVISAN, Roberto; MARCO, Fabiano di. Antecedent use of renin-angiotensin system inhibitors is associated with reduced mortality in elderly hypertensive Covid-19 patients. **Journal of Hypertension**, [S.L.], v. 40, n. 4, p. 666-674, 9 dez. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0000000000003059>.

GRAHAM, David J.; IZURIETA, Hector S.; MUTHURI, Stella G.; ZHANG, Di; SANDHU, Alexander T.; LU, Yun; ZHAO, Yueqin; FENG, Yuhui; EWORUKE, Efe; LYU, Hai. Risk of Covid-19-Related Hospitalization and More Severe Outcomes in Medicare Beneficiaries Treated with Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors for Hypertension. **Journal of General Internal Medicine**, [S.L.], v. 36, n. 12, p. 3802-3809, 1 out. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-021-07155-z>.

HAKEAM, Hakeam A.; ALSEMARI, Muhannad; DUHAILIB, Zainab Al; GHONEM, Leen; ALHARBI, Saad A.; ALMUTAIRY, Eid; SHERAIM, Nader M. Bin; ALSALHI, Meshal; ALHIJJI, Ali; ALQAHTANI, Sara. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Blockers With Severity of COVID-19: a multicenter, prospective study. **Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 244-252, 24 nov. 2020. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/1074248420976279>.

HAROON, Shamil; SUBRAMANIAN, Anuradhaa; COOPER, Jennifer; ANAND, Astha; GOKHALE, Krishna; BYNE, Nathan; DHALLA, Samir; ACOSTA-MENA, Dionisio; TAVERNER, Thomas; OKOTH, Kelvin. Renin-angiotensin system inhibitors and susceptibility to COVID-19 in patients with hypertension: a propensity score-matched cohort study in primary care. **BMC Infectious Diseases**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 1-14, 15 mar. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-05951-w>.

HUANG, Zheyong; CAO, Jiatian; YAO, Yumeng; JIN, Xuejuan; LUO, Zhe; XUE, Yuan; ZHU, Chouwen; SONG, Yanan; WANG, Ying; ZOU, Yunzeng. The effect of RAS blockers on the clinical characteristics of COVID-19 patients with hypertension. **Annals of Translational Medicine**, [S.L.], v. 8, n. 7, p. 430-430, abr. 2020. AME Publishing Company. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.03.229>.

IYER, Mahalaxmi; JAYARAMAYYA, Kaavya; SUBRAMANIAM, Mohana Devi; LEE, Soo Bin; DAYEM, Ahmed Abdal; CHO, Ssang-goo; VELLINGIRI, Balachandar. COVID-19: an update on diagnostic and therapeutic approaches. **BMB Reports**, [s.l.], v. 53, n. 4, p. 191-205, 30 abr. 2020. Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology - BMB Reports. <http://dx.doi.org/10.5483/bmbrep.2020.53.4.080>.

JIANG, Xiao; EALES, James M; SCANNALI, David; NAZGIEWICZ, Alicja; PRESTES, Priscilla; MAIER, Michelle; DENNIFF, Matthew; XU, Xiaoguang; SALUJA, Sushant; CANO-GAMEZ, Eddie. Hypertension and renin-angiotensin system blockers are not associated with expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in the kidney. **European Heart Journal**, [S.L.], v. 41, n. 48, p. 4580-4588, 27 out. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa794>.

JIANG, Nan; CHEN, Zhenyuan; LIU, Li; YIN, Xiaoxv; YANG, Heping; TAN, Xiangping; WANG, Jing; LI, Hui; TIAN, Mengge; LU, Zuxun. Association of metformin with mortality or ARDS in patients with COVID-19 and type 2 diabetes: a retrospective cohort study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [S.L.], v. 173, p. 1-10, mar. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108619>.

JUNG, Sun-Young; CHOI, Jae Chol; YOU, Seung-Hun; KIM, Won-Young. Association of Renin-angiotensin-aldosterone System Inhibitors With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)- Related Outcomes in Korea: a nationwide population-based cohort study. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 71, n. 16, p. 2121-2128, 22 maio 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa624>.

KAYE, Alan D. *et al.* Biology of COVID-19 and related viruses: epidemiology, signs, symptoms, diagnosis, and treatment. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, [S.L.], p. 1-24, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2020.12.003>.

KHERA, Rohan; CLARK, Callahan; LU, Yuan; GUO, Yinglong; REN, Sheng; TRUAX, Brandon; SPATZ, Erica S.; MURUGIAH, Karthik; LIN, Zhenqiu; OMER, Saad B.. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers With the Risk of Hospitalization and Death in Hypertensive Patients With COVID-19. **Journal of the American Heart Association**, [S.L.], v. 10, n. 13, p. 1-69, 6 jul. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.018086>.

KIM, Jaiyong; KIM, Dong Wook; KIM, Kwang-Il; KIM, Hong Bin; KIM, Jong-Hun; LEE, Yong-Gab; BYEON, Kyeong Hyang; CHEONG, Hae-Kwan. Compliance of

Antihypertensive Medication and Risk of Coronavirus Disease 2019: a cohort study using big data from the Korean national health insurance service. **Journal of Korean Medical Science**, [S.L.], v. 35, n. 25, p. 1-12, 2020. Korean Academy of Medical Sciences. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e232>

KHODNEVA, Yulia; MALLA, Gargya; CLARKSON, Stephen; FU, Richard; SAFFORD, Monika M; GOYAL, Parag; OPARIL, Suzanne; CHERRINGTON, Andrea L; A JACKSON, Elizabeth; WILLIG, James. What is the association of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors with COVID-19 outcomes: retrospective study of racially diverse patients?. **BMJ Open**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 1-10, abr. 2022. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053961>.

KHUNTI, Kamlesh; KNIGHTON, Peter; ZACCARDI, Francesco; BAKHAI, Chirag; BARRON, Emma; HOLMAN, Naomi; KAR, Partha; MEACE, Claire; SATTAR, Naveed; SHARP, Stephen. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nationwide observational study in England. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [S.L.], v. 9, n. 5, p. 293-303, maio 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00050-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00050-4).

KOCAYIGIT, Ibrahim; KOCAYIGIT, Havva; YAYLACI, Selcuk; CAN, Yusuf; ERDEM, Ali Fuat; KARABAY, Oguz. Impact of antihypertensive agents on clinical course and in-hospital mortality: analysis of 169 hypertensive patients hospitalized for COVID-19. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.L.], v. 66, n. 2, p. 71-76, 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.66.s2.71>.

KUZEYTEMIZ, Mustafa; TENEKECIOGLU, Erhan. Effect of renin-angiotensin system blocker on COVID-19 in young patients with hypertension. **Journal of Investigative Medicine**, [S.L.], v. 70, n. 3, p. 786-791, 5 jan. 2022. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/jim-2021-002036>.

LAFHAURIE, Margaux; MARTIN-BLONDEL, Guillaume; DELOBEL, Pierre; CHARPENTIER, Sandrine; SOMMET, Agnès; MOULIS, Guillaume. Outcome of patients hospitalized for COVID-19 and exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in France: results of the ACE:COV study. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 194-203, 28 out. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/fcp.12613>.

LAHENS, Alexandre; MULLAERT, Jimmy; GRESSENS, Simon; GAULT, Nathalie; FLAMANT, Martin; DECONINCK, Laurène; JOLY, Véronique; YAZDANPANAH, Yazdan; LESCURE, François-Xavier; VIDAL-PETIOT, Emmanuelle. Association between renin–angiotensin–aldosterone system blockers and outcome in coronavirus disease 2019: analysing in-hospital exposure generates a biased seemingly protective effect of treatment. **Journal of Hypertension**, [S.L.], v. 39, n. 2, p. 367-375, 5 out. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/hjh.0000000000002658>.

LALAU, Jean-Daniel; AL-SALAMEH, Abdallah; WIERNSPERGER, Nicolas; GORONFLOT, Thomas; PICHELIN, Matthieu; WARGNY, Matthieu; DESAILLOUD, Rachel; HADJAD, Samy; GOURDY, Pierre; CARIOU, Bertrand. La metformine est associée à une moindre mortalité chez les patients diabétiques hospitalisés pour la COVID-19. **Médecine des Maladies Métaboliques**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 278-287, maio 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mmm.2021.02.013>.

LALLY, Michelle A.; TSOUKAS, Philip; HALLADAY, Christopher W.; O'NEILL, Emily; GRAVENSTEIN, Stefan; RUDOLPH, James L.. Metformin is Associated with Decreased 30-Day Mortality Among Nursing Home Residents Infected with SARS-CoV2. **Journal of the American Medical Directors Association**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 193-198, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2020.10.031>.

LAM, Katherine W; CHOW, Kenneth W; VO, Jonathan; HOU, Wei; LI, Haifang; RICHMAN, Paul s; MALLIPATTU, Sandeep K; A SKOPICKI, Hal; SINGER, Adam J; DUONG, Tim Q. Continued In-Hospital Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin II Receptor Blocker Use in Hypertensive COVID-19 Patients Is Associated With Positive Clinical Outcome. **The Journal of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 222, n. 8, p. 1256-1264, 23 jul. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa447>.

LEE, Hae-Young; AHN, Juhee; PARK, Juhong; KANG, Chang Kyung; WON, Sung-Ho; KIM, Dong Wook; PARK, Jong-Heon; CHUNG, Ki-Hyun; JOH, Joon-Sung; BANG, Ji Hwan. Different therapeutic associations of renin-angiotensin system inhibitors with coronavirus disease 2019 compared with usual pneumonia. **The Korean Journal of Internal Medicine**, [S.L.], v. 36, n. 3, p. 617-628, 1 maio 2021. Korean Association of Internal Medicine. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2020.656>.

LEE, Jinwoo; JO, Seong Jin; CHO, Youngjin; LEE, Ji Hyun; OH, Il-Young; PARK, Jin Joo; CHO, Young-Seok; CHOI, Dong-Ju. Effects of renin-angiotensin system blockers on the risk and outcomes of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in patients with hypertension. **The Korean Journal of Internal Medicine**, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 123-131, 1 mar. 2021. Korean Association of Internal Medicine. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2020.390>.

LI, Jinghong; WEI, Qi; LI, Willis X; MCCOWEN, Karen C; XIONG, Wei; LIU, Jiao; JIANG, Wenlijun; MARIN, Traci; THOMAS, Robert L; HE, Ming. Metformin Use in Diabetes Prior to Hospitalization: effects on mortality in covid-19. **Endocrine Practice**, [S.L.], v. 26, n. 10, p. 1166-1172, out. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.4158/ep-2020-0466>.

LI, Jinghong; WEI, Qi; MCCOWEN, Karen C.; XIONG, Wei; LIU, Jiao; JIANG, Wenlijun; THOMAS, Robert L.; HEPOKOSKI, Mark; HE, Ming; SHYY, John Y. J.. Inpatient use of metformin and acarbose is associated with reduced mortality of COVID-19 patients with type 2 diabetes mellitus. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 1-8, 29 set. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/edm2.301>.

LI, Mingfei; WANG, Ying; NDIWANE, Ndindam; ORNER, Michelle B.; PALACIOS, Natalia; MITTLER, Brant; BERLOWITZ, Dan; KAZIS, Lewis E.; XIA, Weiming. 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**, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 1-16, 18 mar. 2021. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0248652>.

LIABEUF, Sophie; MORAGNY, Julien; BENNIS, Youssef; BATTEUX, Benjamin; BROCHOT, Etienne; SCHMIT, Jean Luc; LANOIX, Jean-Philippe; ANDREJAK, Claire; GANRY, Olivier; SLAMA, Michel. Association between renin-angiotensin system inhibitors and COVID-19 complications. **European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 7, n. 5, p. 426-434, 12 jun. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa062>.

LIM, Jeong-Hoon; CHO, Jang-Hee; JEON, Yena; KIM, Ji Hye; LEE, Ga Young; JEON, Soojee; NOH, Hee Won; LEE, Yong-Hoon; LEE, Jaehee; CHANG, Hyun-Ha. Adverse impact of renin–angiotensin system blockade on the clinical course in hospitalized patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-10, 20 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-76915-4>.

LIU, Xiulan; LIU, Yi; CHEN, Keliang; YAN, Suying; BAI, Xiangrong; LI, Juan; LIU, Dong. Efficacy of ACEIs/ARBs vs CCBs on the progression of COVID-19 patients with hypertension in Wuhan: a hospital :based retrospective cohort study. **Journal of Medical Virology**, [S.L.], v. 93, n. 2, p. 854-862, 5 out. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26315>.

LOADER, Jordan; LAMPA, Erik; GUSTAFSSON, Stefan; CARS, Thomas; SUNDSTRÖM, Johan. Renin-Angiotensin Aldosterone System Inhibitors in Primary Prevention and COVID-19. **Journal of the American Heart Association**, [S.L.], v. 10, n. 15, p. 1-24, 3 ago. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.021154>.

LUCA, Giuseppe de; CERCEK, Miha; JENSEN, Lisette Okkels; BUSHLJETIKJ, Oliver; CALMAC, Lucian; JOHNSON, Tom; BLANCAS, Montserrat Gracida; GANYUKOV, Vladimir; WOJAKOWSKI, Wojtek; VON BIRGELEN, Clemens. Impact of renin-angiotensin system inhibitors on mortality during the COVID Pandemic among STEMI patients undergoing mechanical reperfusion: insight from an international stemi registry. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 138, p. 1-7, jun. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111469>.

LUK, Andrea On Yan; YIP, Terry C F; ZHANG, Xinge; KONG, Alice Pik Shan; WONG, Vincent Wai-Sun; MA, Ronald Ching Wan; WONG, Grace Lai-Hung. Glucose-lowering drugs and outcome from COVID-19 among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-wide analysis in hong kong. **BMJ Open**, [S.L.], v. 11, n. 10, p. 1-9, out. 2021. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052310>.

LUKITO, Antonia Anna; WIDYSANTO, Allen; LEMUEL, Theo Audi Yanto; PRASETYA, Ignatius Bima; MASSIE, Billy; YUNIARTI, Mira; LUMBUUN, Nicolaski; PRANATA, Raymond; MEIDY, Cindy; WAHJOEPRAMONO, Eka Julianta. Candesartan as a tentative treatment for COVID-19: a prospective non-randomized open-label study. **International Journal of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 108, p. 159-166, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.05.019>.

LUO, Pan; QIU, Lin; LIU, Yi; LIU, Xiu-Lan; ZHENG, Jian-Ling; XUE, Hui-Ying; LIU, Wen-Hua; LIU, Dong; LI, Juan. Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, [S.L.], v. 103, n. 1, p. 69-72, 8 jul. 2020. American Society of Tropical Medicine and Hygiene. <http://dx.doi.org/10.4269/ajtmh.20-0375>.

MA, Zhiyuan; PATEL, Nishit; VEMPARALA, Pranathi; KRISHNAMURTHY, Mahesh. Metformin is associated with favorable outcomes in patients with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-7, 1 abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-09639-2>.

MAQBALI, Mohammed Al; BADI, Khalid Al; SINANI, Mohammed Al; MADKHALI, Norah; DICKENS, Geoffrey L.. Clinical Features of COVID-19 Patients in the First Year of Pandemic: a systematic review and meta-analysis. **Biological Research for Nursing**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 172-185, 4 dez. 2021. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/10998004211055866>.

MACEDO, Ariane Vieira Scarlatelli; SILVA, Pedro Gabriel Melo de Barros e; PAULA, Thiago Ceccatto de; MOLL-BERNARDES, Renata Junqueira; SANTOS, Tiago Mendonça dos; MAZZA, Lilian; FELDMAN, Andre; ARRUDA, Guilherme D`andréa Saba; ALBUQUERQUE, Denílson Campos de; SOUSA, Andrea Silvestre de. Discontinuing vs continuing ACEIs and ARBs in hospitalized patients with COVID-19 according to disease severity: insights from the brace corona trial. **American Heart Journal**, [S.L.], v. 249, p. 86-97, jul. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2022.04.001>.

MAHANAIM, Moria; FINKE, Uriah; BARDA, Noam; ROTTMA, Eytan; BALICER, Ran; SENDEREY, Adi Berliner; FELDMAN, Becca. Association of Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors with COVID-19 Infection and Disease Severity among Individuals with Hypertension. **The Israel Medical Association Journal**, [S.L.], v. 24, n. 5, p. 310-316, maio 2022.

MANCIA, Giuseppe; REA, Federico; LUDERGNANI, Monica; APOLONE, Giovanni; CORRAO, Giovanni. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 382, n. 25, p. 2431-2440, 18 jun. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2006923>.

MARTÍNEZ-URBISTONDO, Maria; MORENO-TORRES, Víctor; MORA-VARGAS, Alberto; EXPÓSITO-PALOMO, Esther; CASTEJÓN-DÍAZ, Raquel; DAIMIEL, Lidia; RAMOS-LOPEZ, Omar; SAN-CRISTÓBAL, Rodrigo; VARGAS, Juan A.; MARTÍNEZ, J. Alfredo. Interaction of ACEI antihypertensive agent's administration with the inflammatory status at admission concerning COVID-19 clinical stay outcomes. **Vascular Pharmacology**, [S.L.], v. 143, p. 106955, abr. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vph.2022.106955>.

MCFARLANE, Ewan; LINSCHOTEN, Marijke; ASSELBERGS, Folkert W.; LACY, Peter S.; JEDRZEJEWSKI, Dawid; WILLIAMS, Bryan. The impact of pre-existing hypertension and its treatment on outcomes in patients admitted to hospital with COVID-19. **Hypertension Research**, [S.L.], v. 45, n. 5, p. 834-845, 29 mar. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41440-022-00893-5>.

MENG, Juan; XIAO, Guohui; ZHANG, Juanjuan; HE, Xing; OU, Min; BI, Jing; YANG, Rongqing; DI, Wencheng; WANG, Zhaoqin; LI, Zigang. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. **Emerging Microbes & Infections**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 757-760, 1 jan. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200>.

MESQUITA, Rodrigo da Rosa; SILVA JUNIOR, Luiz Carlos Francelino; SANTANA, Fernanda Mayara Santos; OLIVEIRA, Tatiana Farias de; ALCÂNTARA, Rafaela Campos; ARNOZO, Gabriel Monteiro; SILVA FILHO, Etvaldo Rodrigues da; SANTOS, Aisla Graciele Galdino dos; CUNHA, Euclides José Oliveira da; AQUINO, Saulo Henrique Salgueiro de. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population:

systematic review. **Wiener Klinische Wochenschrift**, [S.L.], v. 133, n. 7-8, p. 377-382, 26 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-020-01760-4>.

MIN, Jeayoung; SIMMONS, Will; BANERJEE, Samprit; WANG, Fei; WILLIAMS, Nicholas; ZHANG, Yongkang; REESE, April B.; MUSHLIN, Alvin I.; FLORY, James H.. Association between antidiabetic drug use and the risk of COVID -19 hospitalization in the INSIGHT Clinical Research Network in New York City. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, [S.L.], v. 24, n. 7, p. 1402-1405, 25 abr. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14704>.

MIRJALILI, Mohammadreza; SOODEJANI, Moslem Taheri; RAADABADI, Mehdi; DEGHANI, Ali; SALEMI, Fateme. Does Losartan reduce the severity of COVID-19 in hypertensive patients? **BMC Cardiovascular Disorders**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 2-6, 19 mar. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-022-02548-2>.

MORALES, Daniel R; CONOVER, Mitchell M; YOU, Seng Chan; PRATT, Nicole; KOSTKA, Kristin; DUARTE-SALLES, Talita; FERNÁNDEZ-BERTOLÍN, Sergio; ARAGÓN, Maria; DUVALL, Scott L; LYNCH, Kristine. Renin–angiotensin system blockers and susceptibility to COVID-19: an international, open science, cohort analysis. **The Lancet Digital Health**, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 98-114, fev. 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2589-7500\(20\)30289-2](http://dx.doi.org/10.1016/s2589-7500(20)30289-2).

MUSTAFIC, Hazrije; FAYSSOIL, Abdallah; JOSSERAN, Loïc; OUADAHI, Mounir; GRIMALDI-BENSOUDA, Lamiae; DUBOURG, Olivier; ANNANE, Djillali; MANSENCAL, Nicolas. Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Hypertensive Patients with COVID-19 (COVIDECA Study). **The American Journal of Cardiology**, [S.L.], v. 147, p. 58-60, maio 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.02.009>.

NAFAKHI, Hussein; ALAREEDH, Mohammed; AL-BUTHABHAK, Karrar; SHAGHEE, Foad; NAFKHI, Ahmed; KASIM, Samet. Predictors of adverse in-hospital outcome and recovery in patients with diabetes mellitus and COVID-19 pneumonia in Iraq. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 33-38, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.014>.

NAJAFI, Narges; DAVOUDI, Alireza; IZADYAR, Hamideh; ALISHAHI, Abbas; MOKHTARIANI, Armaghan; SOLEIMANPOURIAN, Bahareh; TABARRAYI, Mina; MOOSAZADEH, Mahmood; DAFTARIAN, Zahra; AHANGARKANI, Fatemeh. The effect of ACE inhibitors and ARBs on outcomes in hospitalized patients with COVID-19. **Irish Journal of Medical Science (1971 -)**, [S.L.], p. 1-7, 20 jul. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11845-022-03096-6>.

NAVALE, A.; DEVANGAN, V.; GOSWAMI, A.; SAHU, V.. IDF21-0123 Impact of Pre-existing Oral Antidiabetic Treatment on Clinical Outcomes of COVID-19: a retrospective study. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [S.L.], v. 186, p. 1-1, abr. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109317>.

NEGREIRA-CAAMAÑO, Martin; PIQUERAS-FLORES, Jesus; MARTÍNEZ-DELRIO, Jorge; NIETO-SANDOVAL-MARTIN-DELASIERRA, Patricia; AGUILA-GORDO, Daniel; MATEO-GOMEZ, Cristina; SALAS-BRAVO, Daniel; RODRIGUEZ-MARTINEZ, Marta; NEGREIRA-CAAMAÑO, Martín. Impact of Treatment with Renin–Angiotensin System Inhibitors on Clinical Outcomes in Hypertensive Patients

Hospitalized with COVID-19. **High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention**, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 561-568, 19 set. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40292-020-00409-7>.

NOURI-VASKEH, Masoud; KALAMI, Niusha; ZAND, Ramin; SOROUREDDIN, Zahra; VARSHOCHI, Mojtaba; ANSARIN, Khalil; REZAEI, Haleh; TAGHIZADIEH, Ali; SADEGHI, Armin; MALEKI, Masoud Ahangari. Comparison of losartan and amlodipine effects on the outcomes of patient with COVID-19 and primary hypertension: a randomised clinical trial. **International Journal of Clinical Practice**, [S.L.], v. 75, n. 6, p. 1-9, 13 mar. 2021. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.14124>.

OH, Tak Kyu; CHO, Hyoung-Won; SUH, Jung-Won; SONG, In-Ae. Incidence and Mortality Associated with Cardiovascular Medication among Hypertensive COVID-19 Patients in South Korea. **Yonsei Medical Journal**, [S.L.], v. 62, n. 7, p. 577, 2021. Yonsei University College of Medicine. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2021.62.7.577>.

OH, Tak Kyu; SONG, In-Ae. Metformin use and risk of COVID-19 among patients with type II diabetes mellitus: an nhis-covid-19 database cohort study. **Acta Diabetologica**, [S.L.], v. 58, n. 6, p. 771-778, 13 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-020-01666-7>.

OJEDA-FERNÁNDEZ, Luisa; FORESTA, Andreana; MACALUSO, Giulia; COLACIOPPO, Pierluca; TETTAMANTI, Mauro; ZAMBON, Antonella; GENOVESE, Stefano; FORTINO, Ida; LEONI, Olivia; RONCAGLIONI, Maria Carla. Metformin use is associated with a decrease in the risk of hospitalization and mortality in COVID -19 patients with diabetes: a population :based study in lombardy. **Diabetes, Obesity and Metabolism**, [S.L.], v. 24, n. 5, p. 891-898, 25 jan. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.14648>.

OLIVEIRA, João; GAMEIRO, Joana; BERNARDO, João; MARQUES, Filipe; COSTA, Cláudia; BRANCO, Carolina; DUARTE, Inês; FONSECA, José; CARREIRO, Carolina; BRAZ, Sandra. Impact of Chronic RAAS Use in Elderly COVID-19 Patients: a retrospective analysis. **Journal of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 10, n. 14, p. 3147, 16 jul. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10143147>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Coronavirus disease (COVID-19): advice for the public: coronavirus disease (covid-19)**. Advice for the public: Coronavirus disease (COVID-19). 2022. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>. Acesso em: 24 set. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard**. 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 7 nov. 2022.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (Brasil). Organização Mundial da Saúde (org.). **Folha informativa – COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus)**. 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875. Acesso em: 12 jun. 2020.

OUSSALAH, Abderrahim; GLEYE, Stanislas; URMES, Isabelle Clerc; LAUGEL, Elodie; CALLET, Jonas; BARBÉ, Françoise; ORLOWSKI, Sophie; MALAPLATE, Catherine; AIMONE-GASTIN, Isabelle; CAILLIEREZ, Beatrice Maatem. Long-term ACE Inhibitor/ARB Use Is Associated with Severe Renal Dysfunction and Acute Kidney

Injury in Patients With Severe COVID-19: results from a referral center cohort in the northeast of france. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], p. 2447-2456, 5 jul. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa677>.

PANIZ, Vera Maria Vieira *et al.* Acesso a medicamentos de uso contínuo em adultos e idosos nas regiões Sul e Nordeste do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, [s.l.], v. 24, n. 2, p. 267-280, fev. 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-311x2008000200005>.

PAZOKI, Marzieh; CHICHAGI, Fatemeh; HADADI, Azar; KAFAN, Samira; MONTAZERI, Mahnaz; KAZEMIAN, Sina; AMINORROAYA, Arya; EBRAHIMI, Mehdi; ASHRAF, Haleh; HAZAVEH, Mojgan Mirabdolhagh. Association of clinical characteristics, antidiabetic and cardiovascular agents with diabetes mellitus and COVID-19: a 7-month follow-up cohort study. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 1545-1555, 8 nov. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40200-021-00901-4>.

PALAZZUOLI, Alberto; TECSON, Kristen M.; VICENZI, Marco; D'ASCENZO, Fabrizio; FERRARI, Gaetano Maria de; MONTICONE, Silvia; SECCO, Gioel G.; TAVAZZI, Guido; FORLEO, Giovanni; SEVERINO, Paolo. Usefulness of Combined Renin-Angiotensin System Inhibitors and Diuretic Treatment In Patients Hospitalized with COVID-19. **The American Journal of Cardiology**, [S.L.], v. 167, p. 133-138, mar. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.12.004>.

PARK, Jungchan; LEE, Seung-Hwa; YOU, Seng Chan; KIM, Jinseob; YANG, Kwangmo. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on Covid-19 patients in Korea. **PLoS One**, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 1-11, 11 mar. 2021. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0248058>.

PEÑALVO, José L.; GENBRUGGE, Els; MERTENS, Elly; SAGASTUME, Diana; SANDE, Marianne A B van Der; WIDDOWSON, Marc-Alain; VAN BECKHOVEN, Dominique. Insights into the association of ACEIs/ARBs use and COVID-19 prognosis: a multistate modelling study of nationwide hospital surveillance data from belgium. **BMJ Open**, [S.L.], v. 11, n. 9, p. 1-11, set. 2021. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053393>.

PENG, Chi; WANG, Hao; GUO, Yu-Feng; QI, Ge-Yao; ZHANG, Chen-Xu; CHEN, Ting; HE, Jia; JIN, Zhi-Chao. Calcium channel blockers improve prognosis of patients with coronavirus disease 2019 and hypertension. **Chinese Medical Journal**, [S.L.], v. 134, n. 13, p. 1602-1609, 16 jun. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/cm9.0000000000001479>.

PÉREZ-BELMONTE, Luis M.; TORRES-PEÑA, José David; LÓPEZ-CARMONA, María D.; AYALA-GUTIÉRREZ, M. Mar.; FUENTES-JIMÉNEZ, Francisco; HUERTA, Lucía Jorge; MUÑOZ, Jaime Alonso; RUBIO-RIVAS, Manuel; MADRAZO, Manel. Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study. **BMC Medicine**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-10, 16 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-020-01832-2>.

PUSKARICH, Michael A.; CUMMINS, Nathan W.; INGRAHAM, Nicholas E.; WACKER, David A.; REILKOFF, Ronald A.; DRIVER, Brian e; BIROS, Michelle H.; BELLOLIO, Fernanda; CHIPMAN, Jeffrey G.; NELSON, Andrew C.. A multi-center phase II randomized clinical trial of losartan on symptomatic outpatients with COVID-

19. **Eclinicalmedicine**, [S.L.], v. 37, p. 100957, jul. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100957>.

REYNOLDS, Harmony R.; ADHIKARI, Samrachana; PULGARIN, Claudia; TROXEL, Andrea B.; ITURRATE, Eduardo; JOHNSON, Stephen B.; HAUSVATER, Anaïs; NEWMAN, Jonathan D.; BERGER, Jeffrey S.; BANGALORE, Sripal. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. **New England Journal of Medicine**, [S.L.], v. 382, n. 25, p. 2441-2448, 18 jun. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2008975>.

REZEL-POTTS, Emma; DOUIRI, Abdel; CHOWIENCZYK, Phil J.; GULLIFORD, Martin C.. Antihypertensive medications and COVID-19 diagnosis and mortality: population :based case :control analysis in the United Kingdom. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 87, n. 12, p. 4598-4607, 10 maio 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14873>.

RIAHI, Shayan; SOMBRA, Lorena Rodrigues Silva; LO, Kevin Bryan; CHACKO, Shireen R.; MENDES NETO, Alvaro Goncalves; AZMAIPARASHVILI, Zurab; PATARROYO-APONTE, Gabriel; RANGASWAMI, Janani; ANASTASOPOULOU, Catherine. Insulin Use, Diabetes Control, and Outcomes in Patients with COVID-19. **Endocrine Research**, [S.L.], v. 46, n. 2, p. 45-50, 4 dez. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/07435800.2020.1856865>.

RÍO, Jorge Martínez-Del; PIQUERAS-FLORES, Jesús; LASIERRA, Patricia Nieto-Sandoval Martín de; NEGREIRA-CAAMAÑO, Martín; ÁGUILA-GORDO, Daniel; MATEO-GÓMEZ, Cristina; SALAS-BRAVO, Daniel; RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, Marta. Comparative analysis between the use of renin–angiotensin system antagonists and clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19 respiratory infection. **Medicina Clínica (English Edition)**, [S.L.], v. 155, n. 11, p. 473-481, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcle.2020.07.013>.

RIZK, John G.; WENZIGER, Cachet; TRAN, Diana; HASHEMI, Leila; MORADI, Hamid; STREJA, Elani; AHLUWALIA, Amrita. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Use Associated with Reduced Mortality and Other Disease Outcomes in US Veterans with COVID-19. **Drugs**, [S.L.], v. 82, n. 1, p. 43-54, 16 dez. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-021-01639-2>.

ROSSI, Luca; MALAGOLI, Alessandro; BIAGI, Andrea; ZANNI, Alessia; STICOZZI, Concetta; COMASTRI, Greta; PANNONE, Luigi; GANDOLFI, Stefano; VERGARA, Pasquale; VILLANI, Giovanni Quinto. Renin–angiotensin system inhibitors and mortality in patients with COVID-19. **Infection**, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 287-294, 22 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s15010-020-01550-0>.

ROTHAN, Hussin A.; BYRAREDDY, Siddappa N.. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **Journal of Autoimmunity**, [s.l.], v. 109, p. 1-4, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>.

ROY-VALLEJO, Emilia; PURIFICACIÓN, Aquilino Sánchez; PEÑA, José Torres; MORENO, Beatriz Sánchez; ARNALICH, Francisco; BLANCO, María García; MIRANDA, José López; ROMERO-CABRERA, Juan; GIL, Carmen Herrero;

BASCUNANA, José. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers Withdrawal Is Associated with Higher Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. **Journal of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 10, n. 12, p. 1-13, 15 jun. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10122642>.

SABAGHIAN, Tahereh; ALMASI, Minoos Heidari; FUTUHI, Farzaneh; SHABANI, Minoosh; ERFANIFAR, Azam; EBADI, Seyed Alireza. The Effect of ACEI/ARB on the Outcomes of COVID-19 Hospitalized Patients. **Nephro-Urology Monthly**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 1-6, 13 maio 2022. Briefland. <http://dx.doi.org/10.5812/numonthly-121819>.

SAFIZADEH, Fatemeh; NGUYEN, Thi Ngoc Mai; BRENNER, Hermann; SCHÖTTKER, Ben. Association of renin–angiotensin–aldosterone system inhibition with Covid-19 hospitalization and all-cause mortality in the UK biobank. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 88, n. 6, p. 2830-2842, 27 jan. 2022. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.15192>.

SABLEROLLES, Roos S. G.; HOGENHUIS, Freija E. F.; LAFEBER, Melvin; LOO, Bob P. A.; BORGSTEEDE, Sander D.; BOERSMA, Eric; VERSMISSEN, Jorie; KUY, Hugo. No association between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers prior to hospital admission and clinical course of COVID-19 in the COvid MEDicaTion (COMET) study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 87, n. 8, p. 3301-3309, 18 fev. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.14751>.

SANDHU, Alexander T; KOHSAKA, Shun; LIN, Shoutzu; WOO, Christopher y; GOLDSTEIN, Mary K.; A HEIDENREICH, Paul. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and SARS-CoV-2 infection: an analysis from the veteran's affairs healthcare system. **American Heart Journal**, [S.L.], v. 240, p. 46-57, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2021.06.004>.

SARDU, Celestino; MAGGI, Paolo; MESSINA, Vincenzo; IULIANO, Pasquale; SARDU, Antonio; IOVINELLA, Vincenzo; PAOLISSO, Giuseppe; MARFELLA, Raffaele. Could Anti-Hypertensive Drug Therapy Affect the Clinical Prognosis of Hypertensive Patients With COVID-19 Infection? Data From Centers of Southern Italy. **Journal of the American Heart Association**, [S.L.], v. 9, n. 17, p. 1-7, set. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.016948>.

SAYGILI, Emre Sedar; KARAKILIÇ, Ersen; MERT, Erdal; ŞENER, Alper; MIRCI, Arzu. Preadmission usage of metformin and mortality in COVID-19 patients including the post-discharge period. **Irish Journal of Medical Science (1971 -)**, [S.L.], v. 191, n. 2, p. 569-575, 29 out. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11845-021-02823-9>.

SELÇUK, Murat; ÇĐNAR, Tufan; KESKIN, Muhammed; ÇİÇEK, Vedat; KđLđÇ, Şahhan; KENAN, Behruz; DOĐAN, Selami; ASAL, Sđha; GđNAY, Nuran; YđLDđRđM, Ersin. Is the use of ACE inb/ARBs associated with higher in-hospital mortality in Covid-19 pneumonia patients? **Clinical and Experimental Hypertension**, [S.L.], v. 42, n. 8, p. 738-742, 22 jun. 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10641963.2020.1783549>.

SEMENZATO, Laura; BOTTON, Jérémie; DROUIN, Jérôme; BARICAULT, Bérangère; VABRE, Clémentine; CUENOT, François; PENSO, Laetitia; HERLEMONT, Philippe; SBIDIAN, Emilie; WEILL, Alain. Antihypertensive Drugs and COVID-19

Risk. **Hypertension**, [S.L.], v. 77, n. 3, p. 833-842, 3 mar. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.16314>.

ŞENKAL, Naci; MERAL, Rasimcan; MEDETALIBEYOĞL, Alpay; KONYAOĞLU, Hilal; KÖSE, Murat; TÜKEK, Tufan. Chronic ACE Inhibitor use is Associated with Decreased Odds of Severe Disease in Patients with COVID-19. **The Anatolian Journal of Cardiology**, [S.L.], p. 21-29, 2020. AVES Publishing Co.. <http://dx.doi.org/10.14744/anatoljcardiol.2020.57431>.

SEO, Jeongkuk; SON, Minkook. Update on association between exposure to renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and coronavirus disease 2019 in South Korea. **The Korean Journal of Internal Medicine**, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 114-122, 1 mar. 2021. Korean Association of Internal Medicine. <http://dx.doi.org/10.3904/kjim.2020.380>.

SETHURAMAN, Nandini; JEREMIAH, Sundararaj Stanleyraj; RYO, Akihide. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. **JAMA**, [s.l.], v. 323, n. 22, p. 2249-2251, 9 jun. 2020. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.8259>.

SHARMA, Abhinav; ELHARRAM, Malik; AFILALO, Jonathan; FLANNERY, Alexandria; AFILALO, Marc; TSELIOS, Chris; NI, Jiayi; EZEKOWITZ, Justin A.; CHENG, Matthew P.; AMBROSY, Andrew P.. A randomized controlled trial of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor management in patients admitted in hospital with COVID-19. **American Heart Journal**, [S.L.], v. 247, p. 76-89, maio 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2022.01.015>.

SILVERII, G. Antonio; MONAMI, Matteo; CERNIGLIARO, Achille; VIGNERI, Enrica; GUARNOTTA, Valentina; SCODOTTO, Salvatore; ALLOTTA, Vincenza A.; CONTI, Michela; GIORDANO, Carla; MANNUCCI, Edoardo. Are diabetes and its medications risk factors for the development of COVID-19? Data from a population-based study in Sicily. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 396-398, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.numecd.2020.09.028>.

SINGH, Sandeep; OFFRINGA-HUP, Annette K.; LOGTENBERG, Susan J.J.; LINDEN, Paul D. van Der; JANSSEN, Wilbert M.T.; KLEIN, Hubertina; WAANDERS, Femke; SIMSEK, Suat; JAGER, Cornelis P.C. de; SMITS, Paul. Discontinuation of Antihypertensive Medications on the Outcome of Hospitalized Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2. **Hypertension**, [S.L.], v. 78, n. 1, p. 165-173, jul. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.121.17328>.

SOLEIMANI, Abbas; KAZEMIAN, Sina; SALEH, Shahrokh Karbalai; AMINORROAYA, Arya; SHAJARI, Zahra; HADADI, Azar; TALEBPOUR, Mohammad; SADEGHIAN, Hakimeh; PAYANDEMEHR, Pooya; SOTOODEHNIA, Mehran. Effects of Angiotensin Receptor Blockers (ARBs) on In-Hospital Outcomes of Patients with Hypertension and Confirmed or Clinically Suspected COVID-19. **American Journal of Hypertension**, [S.L.], v. 33, n. 12, p. 1102-1111, 12 set. 2020. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpaa149>.

SON, Minkook; SEO, Jeongkuk; YANG, Sung. Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and COVID-19 Infection in South Korea. **Hypertension**, [S.L.], v. 76, n. 3, p. 742-749, set. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/hypertensionaha.120.15464>.

SPETH, Robert C.. Angiotensin II administration to COVID-19 patients is not advisable. **Critical Care**, [s.l.], v. 24, n. 1, p. 1-2, 5 jun. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03032-z>.

SURYANTORO, Satriyo Dwi; THAHA, Mochammad; HAYATI, Mutiara Rizky; YUSUF, Mochammad; PIKIR, Budi Susetyo; SUSILO, Hendri. Correlation between anti-hypertensive drugs and disease progression among moderate, severe, and critically ill COVID-19 patients in the second referral hospital in Surabaya: a retrospective cohort study. **F1000Research**, [S.L.], v. 10, p. 393, 24 set. 2021. F1000 Research Ltd. <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.51785.2>.

SYNOWIEC, Aleksandra; SZCZEPAŃSKI, Artur; BARRETO-DURAN, Emilia; LIE, Laurensius Kevin; PYRC, Krzysztof. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a systemic infection. **Clinical Microbiology Reviews**, [S.L.], v. 34, n. 2, p. 1-32, 17 mar. 2021. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00133-20>.

TAMURA, Rodrigo Esaki; SAID, Said Muhammad; FREITAS, Leticia Mussin de; RUBIO, Ileana Gabriela Sanchez. Outcome and death risk of diabetes patients with Covid-19 receiving pre-hospital and in-hospital metformin therapies. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-13, 13 jul. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13098-021-00695-8>.

TIAN, Ci; LI, Nan; BAI, Yi; XIAO, Han; LI, Shu; GE, Qing-Gang; SHEN, Ning; MA, Qing-Bian. Angiotensin converting enzymes inhibitors or angiotensin receptor blockers should be continued in COVID-19 patients with hypertension. **World Journal of Clinical Cases**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 47-60, 6 jan. 2021. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v9.i1.47>.

TALEB, Nassim Nicholas. **Antifragil**: coisas que se beneficiam com o caos. Rio de Janeiro: Objetiva, 2020. 612 p.

TRIFIRÒ, Gianluca; MASSARI, Marco; CAS, Roberto da; IPPOLITO, Francesca Menniti; SULTANA, Janet; CRISAFULLI, Salvatore; ROSSI, Paolo Giorgi; MARINO, Massimiliano; ZORZI, Manuel; BOVO, Emanuela. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Death in Patients Hospitalised with COVID-19: a retrospective italian cohort study of 43,000 patients. **Drug Safety**, [S.L.], v. 43, n. 12, p. 1297-1308, 27 ago. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40264-020-00994-5>.

USMAN, Abira; BLIDEN, Kevin P.; CHO, Alastair; WALIA, Naval; JERJIAN, Christophe; SINGH, Arvind; KUNDAN, Parshotam; DUHAN, Sanchit; TANTRY, Udaya S.; GURBEL, Paul A.. Metformin use in patients hospitalized with COVID-19: lower inflammation, oxidative stress, and thrombotic risk markers and better clinical outcomes. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, [S.L.], v. 53, n. 2, p. 363-371, 18 jan. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11239-022-02631-7>.

VILA-CORCOLES, Angel; SATUE-GRACIA, Eva; OCHOA-GONDAR, Olga; TORRENTE-FRAGA, Cristina; GOMEZ-BERTOMEU, Frederic; VILA-ROVIRA, Angel; HOSPITAL-GUARDIOLA, Imma; DIEGO-CABANES, Cinta; BEJARANO-ROMERO, Ferran; ROVIRA-VECIANA, Dolors. Use of distinct anti-hypertensive drugs and risk for COVID-19 among hypertensive people: a population :based cohort study in southern

catalonia, spain. **The Journal of Clinical Hypertension**, [S.L.], v. 22, n. 8, p. 1379-1388, 25 jul. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jch.13948>.

VORDONI, Aikaterini; THEOFILIS, Panagiotis; VLACHOPANOS, Georgios; KOUKOULAKI, Maria; KALAITZIDIS, Rigas G.. Metformin-associated lactic acidosis and acute kidney injury in the era of COVID-19. **Frontiers in Bioscience-Scholar**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 202-207, 2021. IMR Press. <http://dx.doi.org/10.52586/s563>.

WANG, Jingya; COOPER, Jennifer M; GOKHALE, Krishna; ACOSTA-MENA, Dionisio; DHALLA, Samir; BYNE, Nathan; CHANDAN, Joht Singh; ANAND, Astha; OKOTH, Kelvin; SUBRAMANIAN, Anuradhaa. Association of Metformin with Susceptibility to COVID-19 in People with Type 2 Diabetes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 106, n. 5, p. 1255-1268, 9 fev. 2021. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab067>.

WANG, Wenjun; ZHAO, Xiaohui; WEI, Wei; FAN, Weiwang; GAO, Kai; HE, Shengxiu; ZHUANG, Xijing. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin receptor blockers (ARBs) may be safe for COVID-19 patients. **BMC Infectious Diseases**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 1-8, 25 jan. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-05821-5>.

WANG, Zhongchao; ZHANG, Dewei; WANG, Shengming; JIN, Yanhua; HUAN, Jianbo; WU, Yue; XIA, Cheng; LI, Zhe; QI, Xingshun; ZHANG, Duanzhen. A Retrospective Study from 2 Centers in China on the Effects of Continued Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers in Patients with Hypertension and COVID-19. **Medical Science Monitor**, [S.L.], v. 26, p. 1-12, 10 ago. 2020. International Scientific Information, Inc.. <http://dx.doi.org/10.12659/msm.926651>.

WIERNSPERGER, Nicolas; AL-SALAMEH, Abdallah; CARIU, Bertrand; LALAU, Jean-Daniel. Protection by metformin against severe Covid-19: an in-depth mechanistic analysis. **Diabetes & Metabolism**, [S.L.], v. 48, n. 4, p. 101359, jul. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2022.101359>.

WONG, Carlos K. H.; LUI, David T. W.; LUI, Angel Y. C.; LOW, Marshall C. H.; KWOK, Ashley C. Y.; LAU, Kristy T. K.; AU, Ivan C. H.; XIONG, XI; CHUNG, Matthew S. H.; LAU, Eric H. Y.. Metformin Use in Relation to Clinical Outcomes and Hyperinflammatory Syndrome Among COVID-19 Patients with Type 2 Diabetes: a propensity score analysis of a territory-wide cohort. **Frontiers in Endocrinology**, [S.L.], v. 13, p. 1-10, 7 mar. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.810914>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (org.). **Hydroxychloroquine and COVID-19**: q&a: hydroxychloroquine and covid-19. Q&A: Hydroxychloroquine and COVID-19. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-hydroxychloroquine-and-covid-19>. Acesso em: 12 jun. 2020.

WU, Chaoran; QU, Guangbo; WANG, Lei; CAO, Shiyu; XIA, Dandan; WANG, Baolong; FAN, Xiaoyun; WANG, Changhui. Clinical Characteristics and Inflammatory Immune Responses in COVID-19 Patients With Hypertension: a retrospective study. **Frontiers in Pharmacology**, [S.L.], v. 12, p. 1-11, 25 out. 2021. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.721769>.

XU, Jiuyang; HUANG, Chaolin; FAN, Guohui; LIU, Zhibo; SHANG, Lianhan; ZHOU, Fei; WANG, Yeming; YU, Jiapei; YANG, Luning; XIE, Ke. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in context of COVID-19 outbreak: a retrospective analysis. **Frontiers of Medicine**, [S.L.], v. 14, n. 5, p. 601-612, 3 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11684-020-0800-y>.

YAN, Feifei; HUANG, Fengming; XU, Jun; YANG, Penghui; QIN, Yuhao; LV, Jingjun; ZHANG, Shaogeng; YE, Lu; GONG, Ming; LIU, Zhibo. Antihypertensive drugs are associated with reduced fatal outcomes and improved clinical characteristics in elderly COVID-19 patients. **Cell Discovery**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1-10, 29 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-00221-6>.

YU, Bo; LI, Chenze; SUN, Yang; WANG, Dao Wen. Insulin Treatment Is Associated with Increased Mortality in Patients with COVID-19 and Type 2 Diabetes. **Cell Metabolism**, [S.L.], v. 33, n. 1, p. 65-77, jan. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2020.11.014>.

ZHANG, Peng; ZHU, Lihua; CAI, Jingjing; LEI, Fang; QIN, Juan-Juan; XIE, Jing; LIU, Ye-Mao; ZHAO, Yan-Ci; HUANG, Xuwei; LIN, Lijin. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. **Circulation Research**, [S.L.], v. 126, n. 12, p. 1671-1681, 5 jun. 2020. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circresaha.120.317134>.

ZHENG, Zhaohai *et al.* Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. **Journal of Infection**, [s.l.], p. 1-10, abr. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>.

ZHOU, Xian; ZHU, Jingkang; XU, Tao. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with hypertension on renin-angiotensin system inhibitors. **Clinical and Experimental Hypertension**, [S.L.], v. 42, n. 7, p. 656-660, 13 maio 2020. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10641963.2020.1764018>.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
CEP: 88040-900 - FLORIANÓPOLIS - SC – BRASIL
Tel. (48) 3721-2713 / 3721-2715
E-mail: mp.ppgfmc@contato.ufsc.br - Home Page: <http://mpfmc.paginas.ufsc.br/>

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

O projeto de pesquisa intitulado: **UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO EM PACIENTES ADMITIDOS NA EMERGÊNCIA RESPIRATÓRIA COM SUSPEITA OU CONFIRMAÇÃO DE COVID-19** é desenvolvido pelo mestrando do Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina, **Fernando Garcia Guanabara** (RG nº: 3.847.741 – SSP/SC – CPF nº: 044.020.319-82). Trata-se de pesquisa sob orientação do Professor Doutor **José Eduardo da Silva Santos** (RG nº 7.984.299 – SSP-SC – CPF nº: 003.948.289-84).

Prezada(o),

Você está sendo convidada(o) a fazer parte da pesquisa acima referida, autorizando sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos a que será submetida(o).

- 1. Natureza da pesquisa:** Esta pesquisa tem como objetivo traçar o perfil dos medicamentos de uso contínuo utilizados pelos pacientes admitidos na Emergência Respiratória com suspeita ou confirmação de COVID-19 antes ou durante a internação hospitalar.
- 2. Participantes da pesquisa:** A população será composta por pacientes maiores de 18 anos com suspeita ou confirmação de COVID-19 admitidos na Emergência Respiratória do Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago – HU/ UFSC/ EBSEH.
- 3. Envolvimento na pesquisa:** Ao ser convidado a autorizar que o seu prontuário ou o prontuário do seu familiar componha este estudo, você tem liberdade de se recusar a participar agora ou em qualquer fase da pesquisa sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do pesquisador do projeto. Os esclarecimentos referentes a condutas éticas, aprovação de projetos, bem como dúvidas sobre a legislação, sugestões, reclamações e mediação de conflitos podem ser consultados e encaminhados junto ao Comitê de Ética em Pesquisa.
- 4. Procedimento de coleta:** A coleta se dará por meio dos dados contidos no seu prontuário, caso haja seu consentimento. Em caso de impossibilidade do consentimento do paciente, este será solicitado ao familiar ou responsável legal. Os arquivos serão coletados e registrados pelos

pesquisadores (mestrando, orientador e residente). Esclarecemos que não será realizada gravação em imagem do paciente.

5. Riscos e desconforto: A pesquisa oferece risco de incômodo e constrangimento ao paciente participante, incluindo o risco, ainda que remoto, de exposição dos dados, ou ao seu familiar em função da gravidade da condição de saúde do paciente internado na Emergência Respiratória. Desse modo, será garantida a possibilidade de desistência e retirada do consentimento, sem prejuízo de nenhuma natureza, em qualquer momento do percurso metodológico. Caso venha a ser constatado dano pessoal advindo do processo de coleta de dados, o participante poderá ser encaminhado para serviço de Apoio Psicológico.

6. Confidencialidade: Asseguramos a confidencialidade dos dados de identificação da instituição e dos nomes dos pacientes cujos familiares autorizarem a coleta em prontuário.

7. Benefícios: Esperamos que este estudo contribua de modo a observar se existe associação entre o uso de medicamentos de uso crônico, o surgimento dos sintomas bem como as características dos sintomas apresentados, e a evolução do quadro clínico dos pacientes.

8. Pagamento: Você ou seu familiar internado não terão nenhum tipo de despesa ao autorizar sua participação nesta pesquisa, bem como nada será pago pela participação. Porém, caso alguma despesa extraordinária associada e comprovadamente vinculada à pesquisa venha a ocorrer, você será ressarcido nos termos previstos pela lei, desde que seja devidamente comprovado esse custo vinculado diretamente à pesquisa.

9. Liberdade de recusar ou retirar o consentimento: Você tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo livre de penalidades.

10. Indenização: Caso compreenda que houve algum dano eventual comprovadamente decorrente da participação nesta pesquisa, fica garantido o direito à indenização.

Este documento está redigido em duas vias, assinado e rubricado em todas as suas páginas por você e pelo pesquisador principal. Uma das vias ficará com você, guarde-a cuidadosamente, pois é um documento que traz importantes informações de contato e garante os seus direitos como participante da pesquisa.

A pesquisa se orientará e obedecerá aos cuidados éticos colocados pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, considerado o respeito aos participantes de todo processo investigativo, observadas as condições de: consentimento esclarecido, expresso pela assinatura do presente termo; garantia de confidencialidade e proteção da imagem individual e

institucional; respeito a valores individuais ou institucionais manifestos, sejam de caráter religioso, cultural ou moral; liberdade de recusa à participação total; amplo acesso a qualquer informação acerca do estudo; os registros, anotações coletados ficarão sob a guarda do pesquisador principal. Só terão acesso aos mesmos os pesquisadores envolvidos.

As informações fornecidas por você poderão ser acessadas sempre que desejar, mediante solicitação e serão guardadas pelo pesquisador principal pelo período de (5) cinco anos. Se tiver alguma dúvida em relação ao estudo antes ou durante seu desenvolvimento, ou desistir de fazer parte dele, poderá entrar em contato com os pesquisadores abaixo indicadas. Os dados serão utilizados em publicações científicas derivadas do estudo ou em eventos científicos.

Após estes esclarecimentos, solicitamos o seu consentimento de forma livre para permitir sua participação nesta pesquisa. Portanto, preencha os itens que seguem:

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO:

Eu, _____, RG _____,
paciente, ou familiar / responsável pelo paciente

_____ ,
após a leitura e compreensão destas informações, entendo que a minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confiro que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo.

Telefone para contato: _____

Assinatura do participante: _____

Assinatura do pesquisador principal: _____

Florianópolis, ____ de _____ de ____.

Os pesquisadores colocam-se à disposição para quaisquer esclarecimentos.

Pesquisador principal: Mestrando Fernando Garcia Guanabara
Telefone: (48) 99901-7140; E-mail: fernando.guanabara@ufsc.br

Pesquisador responsável: Prof. Dr. José Eduardo da Silva Santos
Telefone: (48) 98471-9060; E-mail: j.e.silva.santos@ufsc.br

CEPSH – Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos

Universidade Federal de Santa Catarina

R: Desembargador Vitor Lima, nº222, sala 401.

Trindade - Florianópolis/SC. CEP: 88.040-400

Telefone: (48)3721-6094; E-mail: cep.propesq@contato.ufsc.br

APÊNDICE B – INFOGRÁFICO DA PESQUISA

O infográfico a seguir foi elaborado como produto técnico/tecnológico derivado da dissertação e pode ser distribuído e publicado nas redes sociais com objetivo de informar os profissionais da saúde e a população sobre os resultados deste trabalho e o uso de medicamentos de uso contínuo iSRAA e metformina durante a pandemia de COVID-19.



O uso de medicamentos e a COVID-19

Origem

O SARS-CoV-2 surgiu em 2019 na China, originando uma doença denominada COVID-19. O vírus se espalhou rapidamente por vários países. Em poucos meses, contaminou centenas de milhões de pessoas, causando milhões de mortes em todo o mundo.



Manifestações clínicas

As principais manifestações clínicas da COVID-19 são:

- Febre
- Tosse
- Dispneia

Outros sinais e sintomas: diarreia, cefaleia, perda do olfato e do paladar, dor de garganta e calafrios.

Formas mais graves podem levar à síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e à morte.



Grupos de risco

Idosos, imunossuprimidos, pessoas com hipertensão, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares e neoplasias são mais vulneráveis à COVID-19.



Medicamentos de uso contínuo

São aqueles que precisam ser tomados por longos períodos e, às vezes, pela vida toda, como anti-hipertensivos e antidiabéticos.



Os anti-hipertensivos inibidores do sistema renina-angiotensina aldosterona (iSRAA) agem sobre a enzima ECA2, o receptor usado pelo SARS-CoV-2 para invadir a célula do hospedeiro.

- Os iSRAA (losartana, enalapril) poderiam exercer efeitos prejudiciais sobre a COVID?
- Tratamentos com iSRAA deveriam ser interrompidos ou modificados?
- Outros medicamentos de uso contínuo poderiam ter efeitos prejudiciais sobre a COVID-19?

A pandemia foi um período marcado por medo, negligência, desinformação e uso inadequado de medicamentos.

A automedicação com uso de medicamentos sem comprovação científica, e a interrupção de tratamentos sem critérios bem estabelecidos, colocaram em risco a saúde de muitas pessoas.



Para responder essas perguntas, foi realizada uma pesquisa em artigos científicos para verificar se os iSRAA e a metformina têm influência sobre a evolução da COVID-19.

Os resultados dos estudos foram qualificados como benéficos, neutros e prejudiciais. Não foi possível concluir que os iSRAA e a metformina tivessem algum efeito prejudicial sobre os desfechos da COVID-19. A maioria dos estudos analisados **reforçou a importância da se manter os tratamentos com estes fármacos com ou sem a COVID-19.**

Enalapril

iECA

Losartana

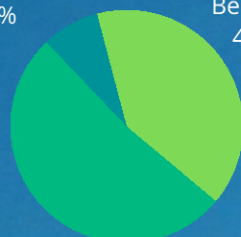
BRA

iSRAA

Metformina

iSRAA

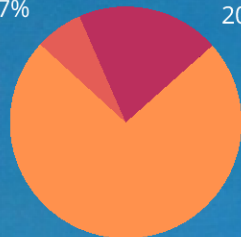
Prejudiciais 8%



Neutros 51,8%

Metformina

Neutros 6,7%



Benéficos 73,3%

Continue tomando seus medicamentos de uso contínuo.
Higienize suas mãos.
Use máscara.
Proteja-se.
Vacine-se contra a COVID-19!



Este material é parte da dissertação "Medicamentos de uso contínuo e os efeitos sobre a COVID-19: uma abordagem direcionada à metformina e aos antagonistas de receptores e inibidores da enzima conversora de angiotensina", redigida no Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da UFSC.

Fernando Garcia Guanabara

