

# INVENTÁRIO DE REFERÊNCIAS SOBRE ASSOCIAÇÃO ENTRE USO DE INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA), ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA 2 (ECA2) E IBUPROFENO E SEGURANÇA DE PACIENTES COM COVID-19

17 DE MARÇO DE 2020

**ELABORAÇÃO:** Roberta Silva, Virginia Wachira e Daniela Rêgo | Núcleo de Evidências da Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

**MOTIVAÇÃO:** Manifestação do Gabinete da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS) solicitando levantamento de evidências acerca do uso de IECA, ECA2 e ibuprofeno e segurança de pacientes com COVID-19.

PERGUNTA DE PESQUISA:

**EXISTE ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE IECA, ECA2 OU IBUPROFENO E O AGRAVO DO ESTADO DE SAÚDE EM PACIENTES COM COVID-19?**

## RESUMO EXECUTIVO

- **OBJETIVO:** Identificar evidências científicas acerca da relação entre uso de medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e ibuprofeno e a segurança de pacientes com COVID-19.
- **MÉTODO:** Busca nas bases de dado Medline (via PubMed) e Embase utilizando termos indexados e sinônimos relacionados às expressões IECA, ECA2, ibuprofeno e COVID-19. Foi conduzida triagem dos títulos e resumos e seleção dos artigos. Os resultados foram apresentados em lista de referências com categorização por tipo de estudo.
- **RESULTADOS:** Após o processo de busca, gerenciamento de referências e seleção dos registros encontrados, não foram identificados estudos clínicos que avaliaram o uso de IECA, ECA ou ibuprofeno e sua segurança em pacientes com COVID-19. Contudo, alguns estudos relevantes foram incluídos, os quais discutem aspectos farmacológicos, bioquímicos e levantam hipóteses sobre o uso de IECA e ECA2 como alternativas terapêuticas para COVID-19. Não foram identificados registros (para nenhum delineamento de estudo) acerca do uso de ibuprofeno em casos de COVID-19.

## CONCLUSÃO:

*A busca na literatura não identificou estudos clínicos que avaliaram a segurança do uso de IECA, ECA2 e ibuprofeno em pacientes com COVID-19. Ademais, artigos de opinião, revisões narrativas e comentários apontam reflexão e discussão acerca de hipóteses relacionadas ao uso de IECA e ECA2. Nesse sentido, esses resultados possuem caráter apenas informativo e não são a melhor evidência para informar e subsidiar recomendações.*

# EXISTE ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE IECA, ECA2 OU IBUPROFENO E O AGRAVO DO ESTADO DE SAÚDE EM PACIENTES COM COVID-19?

## ► MÉTODOS

Foram realizadas buscas na literatura nas bases de dados Medline (via PubMed) e Embase utilizando termos indexados e sinônimos para inibidores da enzima conversora de angiotensina, enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), ibuprofeno e COVID-19. A busca foi realizada no dia 16 de março 2020.

**QUADRO 1 – FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA IECA E ECA2.**

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	N*
PUBMED	((“Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors”[Mesh] or “Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors” or ACE Inhibitors or “Angiotensin Converting Enzyme Antagonists”)) AND ((“human coronavirus” or COVID-19 or nCov))  (angiotensin-converting enzyme 2) AND (SARS-CoV-2 OR COVID-19)	7 + 19 = <b>26</b>
EMBASE	#2 #1AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #1 (‘dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor’/exp OR ‘ace inhibitor’ OR ‘angiotensin converting enzyme inhibiting agent’ OR ‘angiotensin converting enzyme inhibitor’ OR ‘angiotensin converting enzyme inhibitors’) AND (‘coronaviridae’/exp OR ‘covid 19’ OR ncov)  #2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #1 ‘angiotensin converting enzyme 2’/exp AND (‘sars-cov-2’ OR ‘COVID-19’)	10 + 2 = <b>12</b>
<b>TOTAL</b>		<b>48</b>

\*número de títulos.

**QUADRO 2 – FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA IBUPROFENO.**

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	N*
PUBMED	(“Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal”[Mesh]) AND “Ibuprofen”[Mesh] AND (COVID-19 OR COVID19 OR ncov) (“Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal”[Mesh]) AND (COVID-19 OR COVID19 OR ncov) Ibuprofen AND COVID-19 “Ibuprofen”[Mesh] AND COVID-19 “Ibuprofen”[Mesh] AND (“human coronavirus” or COVID-19 or nCov)	<b>0</b>

\*número de títulos.

## QUADRO 2 – FONTES DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA IBUPROFENO.

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	N*
EMBASE	'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp AND 'ibuprofen'/exp AND ('covid 19' OR covid19 OR ncov) 'nonsteroid antiinflammatory agent'/exp AND ('covid 19' OR covid19 OR ncov) 'ibuprofen' AND 'covid 19' 'ibuprofen'/exp AND 'covid 19'	0
TOTAL		0

\*número de títulos.

### ➤ RESULTADOS

Foram recuperados 48 registros. Após gerenciamento e triagem das referências obtidas, não foram identificados estudos clínicos avaliando a relação entre o uso de medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina, uso de enzima conversora de angiotensina 2 e ibuprofeno e segurança de pacientes com COVID-19.

Entretanto, optou-se por disponibilizar as referências consideradas relevantes na tabela abaixo. Essas referências abordam, sobretudo, hipóteses acerca do uso de IECA e ECA2 para tratamento de pessoas com COVID-19, trazendo abordagem farmacológica, clínica e bioquímica, ou seja, explicando a plausibilidade biológica relacionada ao seu uso. Contudo, é importante ressaltar que essas referências abordam aspectos teóricos, hipóteses ou dados pré-clínicos, e não podem ser extrapoladas ou subsidiar recomendações, devido ao seu baixo nível de evidência, possuindo apenas caráter informativo.

## QUADRO 3 – ESTUDOS ACERCA DO USO DE MEDICAMENTOS IECA E ECA2 COMO ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS PARA COVID-19.

TIPO DE ESTUDO	NÚMERO DE IDENTIFICAÇÃO DA REFERÊNCIA (VER EM "REFERÊNCIAS SUMARIZADAS", A SEGUIR)
Revisão Narrativa	1 e 2.
Comentários	3 e 4.
Genética	5
Opinião de Especialista	6

## ► LIMITAÇÕES DO INVENTÁRIO DE REFERÊNCIAS

O inventário de referências trata de uma lista de referências categorizadas por tipo de estudo, após triagem. Logo, serve apenas como levantamento bibliográfico e conhecimento da quantidade e de quais tipos de publicações existem para uma determinada pergunta de pesquisa. Sua utilização e leitura de referências completas por parte do demandante permitirá um conhecimento sobre o escopo do assunto, para, posteriormente, realizar uma síntese de evidências, quando cabível.

## ► CITAÇÃO

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde. **Inventário de referências sobre associação entre uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e de Ibuprofeno e segurança de pacientes com COVID-19**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia, Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde, 2020.

## ► SOBRE O INVENTÁRIO DE REFERÊNCIAS

Produto que inclui buscas na literatura para contabilizar e categorizar estudos. Seu objetivo é identificar a quantidade e os tipos de evidências que estão disponíveis para determinada tecnologia, e os contextos nos quais essa tecnologia já foi estudada. O Inventário de Referências não realiza análise de resultados principais, tampouco a análise da qualidade de evidências.

## ► SOBRE O NÚCLEO DE EVIDÊNCIAS

Integrante da Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde (COEVI/DECIT), o Núcleo de Evidências (NEv) é composto por uma equipe multiprofissional. Sua função primordial é promover o uso de evidências para informar a tomada de decisão em saúde e a formulação de políticas por meio da elaboração de estudos secundários demandados pelas áreas técnicas do Ministério da Saúde (MS) e fomento a pesquisas secundárias.

## ► REFERÊNCIAS SUMARIZADAS

1. Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Feb 16;43(0):E014. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0014. [Epub ahead of print]
2. Zhang, H., Penninger, J.M., Li, Y. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
3. Batlle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? Clinical Science (2020) 134 543–545
4. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2therapeutics. Drug Dev Res. 2020;1–4.
5. Yi-Yao Deng, Ying Zheng, Guang-Yan Cai, et al. Single-cell RNA sequencing data suggest a role for angiotensin converting enzyme 2 in kidney impairment in patients infected with 2019-nCoV. Chinese Medical Journal, Publish Ahead of Print DOI: 10.1097/CM9.0000000000000783.
6. Kruse R. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. F1000Research 2020, 9:72.