

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR E A COVID-19

CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND COVID-19



Clique para acessar
o Podcast

João Manoel Rossi Neto¹
Luciano Ferreira Drager^{2,3}
Líliã Nigro Maia^{4,5}

1. Instituto Dante Pazzanese de
Cardiologia, Ambulatório e Disfunção
Ventricular e Transplante de Coração.
São Paulo, SP, Brasil

2. Universidade de São Paulo.
Faculdade de Medicina (FMUSP).
Departamento de Clínica Médica.
São Paulo, SP, Brasil

3. Hospital InCor. Unidade de
Hipertensão. São Paulo, SP, Brasil.

4. Faculdade de Medicina de Rio Preto
(FAMERP). São José do Rio Preto,
SP, Brasil.

5. Centro Integrado de Pesquisa do
Hospital de Base. São José do Rio
Preto, SP, Brasil.

Correspondência:

João Manoel Rossi Neto.
Av Dante Pazzanese 500, Ambulatório
de Transplante de Coração, Ibirapuera,
São Paulo, SP, CEP: 04012909. Brasil.
jmrossi@sti.com.br

RESUMO

Os primeiros relatos da China revelaram que a doença cardiovascular e fatores de risco, como hipertensão e diabetes mellitus, eram condições pré-existentes comuns em pacientes com Covid-19. A prevalência dessas condições pré-existentes foi maior em pacientes críticos. A insuficiência cardíaca (IC) é um estado de doença comum que pode ser encontrado em diferentes estágios durante a apresentação de um paciente com Covid-19 e a terapia médica orientada por diretrizes para IC não deve ser interrompida. O diabetes parece ser um fator de risco independente na Covid-19, porém a coexistência de outros fatores tais como idade avançada e obesidade aumentam o risco de má evolução nesses pacientes. Existe ainda a hipótese de um efeito diabetogênico potencial da Covid-19. A presença de dislipidemia parece aumentar o risco de infecções graves por Covid-19. Existem poucos estudos que avaliaram a presença de doença da artéria coronária (DAC) como fator de risco de Covid-19. Os pacientes com qualquer histórico de tabagismo são vulneráveis à Covid-19 grave e a piores resultados hospitalares. A doença Covid-19 em um paciente obeso pode representar uma amplificação dos processos inflamatórios e pior prognóstico. Apesar da sua alta prevalência, não há evidências atuais para afirmar que a hipertensão ou seu tratamento com inibidores de RAS contribuem para desfechos desfavoráveis em Covid-19, principalmente pela inconsistência dos achados, avaliações retrospectivas e a falta de metodologia rigorosa nos estudos.

Descritores: Fatores de Risco; Doenças Cardiovasculares; Covid-19.

ABSTRACT

The first reports from China revealed that cardiovascular disease, and risk factors such as hypertension and diabetes mellitus, were common pre-existing conditions in patients with Covid-19. The prevalence of these pre-existing conditions was higher in critically ill patients. Heart failure (HF) is a common disease that can be found at different stages in the presentation of a patient with Covid-19, and medical treatment, guided by HF guidelines, should not be interrupted. Diabetes appears to be an independent risk factor in Covid-19, but its coexistence with other factors, such as old age and obesity, increases the risk of poor outcomes in these patients. There is also the hypothesis of a potential diabetogenic effect of Covid-19. The presence of dyslipidemia appears to increase the risk of serious Covid-19 infections. Few studies have evaluated the presence of coronary artery disease as a risk factor for COVID. Patients with any history of smoking are vulnerable to severe Covid-19 and poorer hospital outcomes. Covid-19 disease in an obese patient may represent an amplification of inflammatory processes and a poorer prognosis. Despite its wide prevalence, there are no current evidence to affirm that hypertension, or its treatment with RAS inhibitors, contribute to unfavorable outcomes in Covid-19. This is mainly due to the inconsistency of the findings, retrospective assessments, and the lack of a rigorous methodology in the studies.

Keywords: Risk Factors; Cardiovascular Diseases; Covid-19.

INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos da China revelaram que a doença cardiovascular (DCV) e fatores de risco, como hipertensão e diabetes mellitus, eram condições pré-existentes comuns em pacientes com Covid-19, mas a definição de DCV usada em cada estudo foi muito imprecisa. A alta prevalência dessas comorbidades foi confirmada em estudos subsequentes.

É importante ressaltar que a prevalência dessas condições pré-existentes foi maior em pacientes críticos, como aqueles internados em unidade de terapia intensiva e naqueles que morreram.¹ (Tabela 1)

De forma importante, a insuficiência cardíaca (IC) é um estado de doença comum que pode ser encontrado em diferentes estágios durante a apresentação de um paciente com Covid-19.

A IC nova ou pré-existente no contexto de Covid-19 pode apresentar um conjunto de desafios únicos que pode complicar a apresentação, o tratamento e o prognóstico.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Pacientes com DCV preexistente que desenvolvem Covid-19, têm resultados piores do que pacientes sem DCV, com uma mortalidade de 10,5% em comparação a 2,3% na população em geral.^{2,3} Estudos iniciais que avaliaram as taxas de letalidade, os marcadores elevados de lesão cardíaca, como a troponina, levaram a um curso mais prolongado e crítico da doença, com alguns pacientes exibindo elevações extremas dos peptídeos natriuréticos e a causa de morte atribuída à insuficiência cardíaca (IC).⁴

Pacientes com IC correm risco especialmente elevado para lidar com infecções mais graves devido à imunidade reduzida, fragilidade geral e capacidade hemodinâmica também reduzida. Foi relatado que em pacientes com IC, os monócitos parecem produzir mais TNF-α e menos IL-10 do que indivíduos saudáveis, que em combinação com a

resposta inflamatória sistêmica generalizada associada a infecções graves por Covid-19 requer desempenho cardíaco aprimorado e alto débito cardíaco, algo que os pacientes com IC geralmente são incapazes.⁵ Além disso, o estado inflamatório e a produção de citocinas secundárias à infecção aumentam a viscosidade e a coagulabilidade do sangue, causando disfunção endotelial e promovendo desequilíbrio eletrolítico e hemodinâmico.^{5,6} (Figura 1)

Com base nos dados extraídos do Registro de Insuficiência Cardíaca de Yale⁷ em 16 de abril de 2020, 900 pacientes, 3,4% do total de pacientes registrados (n = 26.703), foram testados para SARS-Cov-2. No geral, 206 (23%) eram Covid-19+. Em comparação com Covid-19 negativo, esses pacientes eram mais idosos, negros, tinham hipertensão, doença arterial coronariana e usavam menos bloqueadores de renina-angiotensina (p <0,05, todos). A maioria dos pacientes com Covid-19+ estavam amplamente agrupados em torno dos centros urbanos. O óbito ocorreu em 20% dos pacientes com Covid-19+, e a idade foi associada ao aumento do risco de morte (OR 1,92, IC 95% de 1,33–2,78; p <0,001). Entre os pacientes com

Tabela 1. Prevalência de comorbidades cardiovasculares em pacientes com Covid-19.

País	Número pacientes	Prevalência de comorbidade entre todos os pacientes (entre os pacientes que foram ventilados ou na UTI)			
		Doença Cardiovascular (%)	Hipertensão (%)	Diabetes (%)	Obesidade (%)
China	41	15 (23)	15 (15)	20 (8)	NR
China	138	14,5 (25)	31,2 (58,3)	10,1 (22,2)	NR
China	191	8 ^a (24) ^{ab}	30 (48) ^b	19 (31) ^b	NR
China	150	8,7 (19,1)	34,7 (42,6)	16,7 (17,6) ^b	NR
China	1.099	2,5 ^a (5,8)	15 (23,7)	7,4 (16,2)	NR
China	44.672	4,2 (22,7)	12,8 (39,7)	5,3 (19,7)	NR
Itália	1.591	NR (21)	NR (49)	NR (17)	NR
USA	393	13,7 ^a (19,2) ^a	50,1 (53,8)	25,2 (27,7)	35,8 (43,4)
USA	5.700	11,1 ^a (NR)	56,6 (NR)	33,8 (NR)	41,7 (NR)

A prevalência de comorbidade entre pacientes críticos é mostrada entre parênteses. ^aPrevalência de doença arterial coronariana, especificamente. ^bPrevalência de comorbidade entre pacientes que morreram. Covid-19, doença coronavírus 2019; UTI, unidade de terapia intensiva; NR, não relatado. Adaptado de Nishiga et al.¹

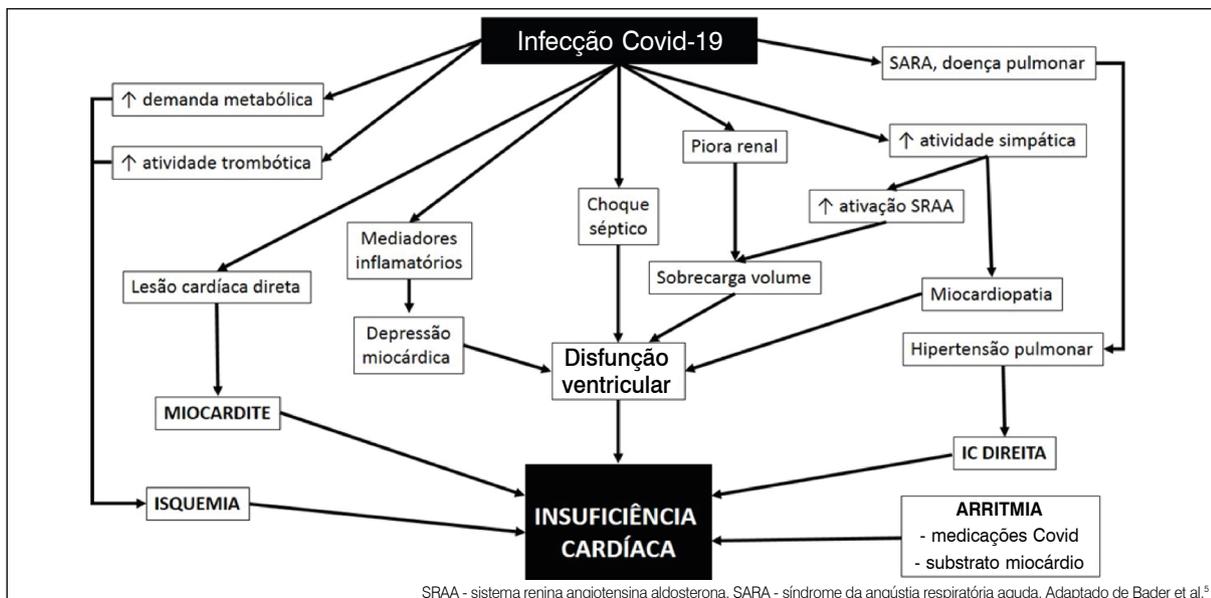


Figura 1. Vários mecanismos que podem ser responsáveis pelo desencadeamento ou agravamento da IC.

Covid-19+ com idade ≥ 85 anos, a taxa de hospitalização foi de 87% e de morte de 36%. Chama a atenção que nesta grande coorte de pacientes com IC, apenas uma pequena proporção foi submetido a testes para Covid-19, eram negros com múltiplas comorbidades e agrupados em comunidades de baixo nível socioeconômico. Além disso, pacientes idosos com Covid-19+ tinham grande probabilidade de serem internados no hospital e apresentaram altas taxas de mortalidade.

Outro estudo usou os antecedentes pessoais para explicar o porquê da mortalidade ter sido tão elevada no norte da Itália durante a pandemia, chamando os seguintes fatores de risco Covid-19, velhice, doença pulmonar e IC como o quarteto fatal.⁹

Em uma análise retrospectiva de 134 pacientes com IC que foram hospitalizados, 40 (29,9%) tinham infecção concomitante por Covid-19 e tiveram uma mortalidade hospitalar significativamente aumentada (50,0% vs. 10,6%; RR de 4,70 e IC de 95% de 2,42-9,12; $p < 0,001$).⁹

Em recente metanálise, pacientes com IC apresentaram risco aumentado de desfechos desfavoráveis, como hospitalização e morte por Covid-19. Observou-se diferença significativa na mortalidade entre pacientes com e sem IC, sendo que aqueles com IC apresentam maiores taxas de mortalidade (OR de 3,46, IC 95% de 2,52-4,75; $p < 0,001$). Esses achados provavelmente decorrem da redução das reservas fisiológicas em pacientes com IC. A mortalidade de pacientes com IC acompanhada de infecção por SARS-Cov-2 é maior do que a de pacientes com influenza (OR 1,66, IC 95% de 1,44-1,91; $p < 0,001$), mas menor do que a de pacientes com MERS-Cov (OR 3,46, IC 95% de 2,52-4,75; $p < 0,001$ vs OR 12,981, IC 95% de 1.324-127.313; $p = 0,025$). Portanto, se a vacina SARS-Cov-2 estiver disponível e for eficaz, os pacientes com IC devem ser priorizados para serem vacinados.¹⁰

Os pacientes com IC preexistente merecem nossa atenção agora mais do que nunca, pois sofrem de diminuição das reservas circulatórias e fisiológicas, o que os leva a um curso mais grave da doença.¹⁰ Os pacientes devem ser encorajados a procurar atendimento médico no cenário de exacerbações agudas e não evitar avaliações pessoais por medo de Covid-19. Seguindo as diretrizes nacionais e internacionais deverá ser reforçada a continuação dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina/bloqueadores do receptor da angiotensina e a otimização contínua da terapia médica orientada por diretrizes durante a Covid-19.^{11,12} O número de pacientes hospitalizados por piora da IC ou com diagnóstico de IC de início recente foi significativamente reduzido após o bloqueio social, mas ainda não impactou na mortalidade em pacientes com IC em nível populacional.¹³

É necessário haver mensagens claras para os médicos e pacientes que fazem avaliações presenciais regulares de que as investigações para os pacientes de alto risco não podem ser adiadas. Essa maior conscientização será crucial para prevenir a consequência não intencional do aumento provável de mortes por IC.

Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

Pode haver uma relação entre Covid-19 e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEP). O SARS-Cov-2 pode causar ICFEP, pode desmascarar uma ICFEP subclínica ou pode exacerbar uma ICFEP existente.

A infecção por Covid-19 pode estar associada a ICFEP por meio de várias vias: infiltração viral direta, inflamação ou fibrose cardíaca. A avaliação ecocardiográfica durante a hospitalização por Covid-19 demonstrou fração de ejeção primariamente preservada com dois achados principais: anormalidades do ventrículo direito e disfunção diastólica do ventrículo esquerdo.¹⁴ Além da fisiopatologia integrada, Covid-19 e ICFEP compartilham perfis de risco cardiometabólico, como envelhecimento, obesidade e diabetes, com aumento no risco de infecção por Covid-19. A Covid-19 deve ser reconhecida como um fator de risco potencial para ICFEP, estimulando a triagem e o tratamento para prevenir uma progressão adicional e desfechos adversos individuais e aliviar o aumento da morbidade, mortalidade e disparidades relacionadas à ICFEP.¹⁴

Insuficiência cardíaca aguda

Além das complicações trombóticas arteriais e venosas que se apresentam como síndromes coronárias agudas (SCA) e tromboembolismo venoso (TEV), a miocardite desempenha um papel importante em pacientes com insuficiência cardíaca aguda (ICA). A ICA pode complicar o curso clínico da Covid-19, principalmente em casos graves e os mecanismos subjacentes da ICA e Covid-19 podem incluir isquemia miocárdica aguda, infarto ou inflamação (miocardite), síndrome da angústia respiratória do adulto (ARDS), lesão renal aguda e hipervolemia, cardiomiopatia induzida por estresse, miocardite e taquiarritmia. A pneumonia por Covid-19 pode levar ao agravamento do estado hemodinâmico devido à hipoxemia, desidratação e hipoperfusão. A apresentação clínica, as comorbidades cardiovasculares preexistentes e os achados de imagem do tórax sugestivos de ICA (por exemplo, cardiomegalia e/ou derrame pleural bilateral) são de extrema importância. Níveis significativamente elevados de peptídeos natriuréticos (BNP/NT-proBNP) também sugerem ICA. O uso prudente da ecocardiografia transtorácica (ETT) pode ser considerado, com atenção para evitar a contaminação do paciente, do pessoal e/ou do equipamento. A mesma estratégia de tratamento para ICA pode ser aplicada em pacientes com e sem Covid-19. Os dados sobre ICA com Covid-19 são escassos. Em um estudo, 23% de todos os pacientes hospitalizados desenvolveram IC, enquanto a prevalência de IC foi significativamente maior nos casos fatais em comparação aos sobreviventes (52% vs. 12%, $p < 0,0001$).¹⁵

Em outro estudo retrospectivo, foram analisados 3.080 pacientes consecutivos com infecção confirmada por Covid-19 e acompanhamento por pelo menos 30 dias. Pacientes com IC prévia tiveram taxas de mortalidade mais altas (48,7% vs. 19,0%; $p < 0,001$). Em contraste, 77 pacientes (2,5%) foram diagnosticados com ICA, que na grande maioria dos casos (77,9%) se desenvolveu em pacientes sem história prévia de IC. Os pacientes que desenvolveram ICA tiveram mortalidade significativamente maior (46,8% vs. 19,7%; $p < 0,001$). Além disso, a retirada de betabloqueadores, antagonistas do receptor mineralocorticoide e inibidores da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do receptor da angiotensina foi associada a um aumento significativo na mortalidade hospitalar.¹⁶

A luz do conhecimento atual, a terapia médica orientada por diretrizes para IC não deve ser interrompida por questões

teóricas, mas sim baseada na tolerância e apresentação clínica. Em relação aos pacientes com IC em terapias avançadas, incluindo aqueles com transplante cardíaco, que podem ter um curso clínico mais grave e com altas taxas de complicações quando comparado a população em geral, deverá haver o envolvimento dos membros da equipe de IC avançada no tratamento geral e até para indicar a redução dos imunossuppressores, como micofenolato e azatioprina, nas apresentações moderadas a graves de Covid-19. No caso de pacientes com dispositivos de assistência ventricular (DAV), embora a imunidade celular tenha sido relatada como comprometida entre os receptores de DAV de longa duração, não há evidências claras sugerindo que eles têm risco aumentado de adquirir o vírus.⁵

Finalmente, a Covid-19 representa um desafio clínico para os pacientes com IC, estes são pouco testados, a lesão cardíaca é um importante preditor de prognóstico de resultados ruins e o tratamento de pacientes com IC deve ser reavaliado cuidadosamente de acordo com a condição clínica decorrente da infecção. Questões que necessitam mais pesquisas incluem se o vírus SARS-Cov-2 exerce ação direta ou indireta no tecido miocárdico, se existem opções melhores ou piores de medicamentos para IC entre pacientes com Covid-19 e se existem implicações a longo prazo da infecção por SARS-Cov-2 para pacientes com IC.

DIABETES - PREVALÊNCIA

Já foi amplamente demonstrado que o diabetes confere maior risco de infecções, especialmente aquelas que acometem as vias respiratórias.¹⁷

Entretanto, em relação ao Covid-19, a prevalência de diabetes em pacientes infectados pelo coronavírus não foi maior do que a na população geral, conforme, relatado em vários estudos chineses incluindo uma metanálise.¹⁸

Esses mesmos estudos demonstraram que a prevalência de diabetes aumentou muito nas formas graves de Covid-19.

Guan et al., demonstraram que a prevalência de diabetes em 1.590 pacientes chineses com Covid-19 foi de 8,2%, número semelhante à prevalência de diabetes na China. No entanto, a prevalência de diabetes subiu para 34,6% em pacientes com as formas graves do Covid-19.¹⁸

Em um estudo de coorte prospectivo de pacientes com Covid-19 de Nova York, a prevalência de diabetes foi maior em pacientes que necessitaram internação quando comparados aos que fizeram tratamento domiciliar (34,7% vs 9,7%).¹⁹

Outros estudos mostraram que o diabetes levou ao maior risco de morte, internação em Unidade de Terapia Intensiva, alterações dos exames laboratoriais e formas graves de pneumonia.^{20,21}

A grande maioria dos pacientes Covid-19 analisados nos estudos, incluindo todos os citados até agora tinham diabetes tipo 2. Até o momento existem poucos dados avaliando o prognóstico de pacientes com Covid-19 e diabetes tipo 1.

Um estudo de coorte populacional do Reino Unido demonstrou que pacientes com diabetes tipo 1 também tiveram risco aumentado de mortalidade hospitalar quando comparados à população geral sem diabetes conhecido. Os investigadores não relataram os dados de pacientes com diabetes tipo 1 com 49 anos ou menos porque a amostra era tão pequena que poderia haver quebra de privacidade se esses dados fossem divulgados.²²

Apesar dos dados limitados nesta população, é provável que o diabetes tipo 1 tenha implicações prognósticas negativas em pacientes com Covid-19 como é visto em outras infecções.

Comorbidades

Embora o diabetes pareça ser um fator de risco independente no Covid-19, a coexistência de outros fatores tais como idade avançada e obesidade aumentam o risco de má evolução nesses pacientes. A relação entre esses fatores de risco é complexa e o impacto de cada um deles varia com a população estudada.

A prevalência de diabetes aumenta com a idade, tanto na população em geral quanto nos pacientes com Covid-19. A idade média dos pacientes diabéticos com Covid-19 é maior do que naqueles sem diabetes.

Em um estudo em Covid-19, os pacientes com diabetes eram pelo menos 10 anos mais velhos do que pacientes sem diabetes. A idade avançada foi associada a maior probabilidade de internação e morte, tanto nos diabéticos quanto nos não diabéticos.²²

Em um estudo retrospectivo de pacientes com Covid-19, aqueles que tinham diabetes tiveram maior prevalência de hipertensão arterial, doença cardiovascular e doença cerebrovascular do que aqueles sem diabetes (56,9% vs 28,8%, 20,9% vs 11,1% e 7,8% vs 1,3%, respectivamente). Analisando os diabéticos desse estudo demonstrou-se que os casos que vieram a óbito tiveram uma prevalência maior de comorbidades do que os sobreviventes (hipertensão 83,9% vs 50,0%; doença cardiovascular 45,2% vs 14,8%; doença cerebrovascular 16,1% vs 5,7%; doença pulmonar crônica 12,9% vs 3,3%; e doença renal crônica 6,5% vs 3,3%). Nos pacientes diabéticos deste estudo a hipertensão arterial, doença cardiovascular e doença pulmonar crônica foram fatores de risco independentes para morte hospitalar.²³

No estudo Coronado a taxa de filtração glomerular estimada na admissão ao hospital de 60 mL / min por 1.73 m² ou menos foi um preditor independente de morte precoce em pacientes com diabetes.²⁴

Complicações metabólicas do Covid-19

O impacto da hiperglicemia no risco das formas mais graves de Covid-19 em pacientes diabéticos não foi bem estudado. Sabe-se que a hiperglicemia pode prejudicar as defesas do hospedeiro e que o diabetes mal controlado é um fator de risco para infecção em geral. Como o Covid-19 pode gerar uma intensa resposta inflamatória, é difícil saber se a hiperglicemia nesses pacientes é causa ou consequência de doença grave. Poucos estudos avaliaram se pacientes diabéticos que mantinham um bom controle glicêmico antes da infecção por Covid-19 tiveram melhor evolução sobre o risco de infecção grave.

Um estudo do Reino Unido em pacientes diabéticos antes e durante a pandemia mostrou que o risco de mortalidade foi maior com hemoglobina glicada (A1C) > 7,5 por cento e aumentou conforme os níveis de A1C aumentaram. Em pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2, índices de massa corporal (IMC) acima de 40 kg/m² também foi associada ao aumento da mortalidade por Covid-19.²⁵

A interação entre Covid-19 e diabetes é complexa e parece ser bidirecional. Já está bem demonstrado que os

desfechos do Covid-19 são mais graves em pessoas com diabetes, mas relatos recentes sugerem que o Covid-19 pode precipitar complicações metabólicas agudas, como cetoacidose, hiperglicemia, hiperglicemia e novos casos de diabetes tipo 1.^{25,26}

Os mecanismos de base para essas alterações são obscuros, e vem sendo investigado o papel do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) neste processo.

É sabido que o vírus que causa Covid-19, denominado síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-Cov-2), liga-se aos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que são expressos nos principais órgãos e tecidos metabólicos, incluindo células beta pancreáticas, adiposas tecido, intestino delgado e rins.

Potencialmente, o tropismo SARS-Cov-2 para células β pode levar a danos celulares e a um comprometimento na secreção de insulina, desencadeando hiperglicemia e cetoacidose.²⁷

É plausível que o SARS-Cov-2 possa causar alterações pleiotrópicas do metabolismo da glicose que podem complicar a fisiopatologia do diabetes preexistente ou levar a novos mecanismos de doença.

Todos esses relatos dão suporte para a hipótese de um efeito diabetogênico potencial de Covid-19, além da resposta ao estresse bem conhecida associada a doenças graves. No entanto, devido à história muito curta de infecção humana com SARS-Cov-2, muita coisa ainda precisa ser esclarecida.

DISLIPIDEMIA

Desde o início da pandemia, vários estudos demonstraram que doença cardiovascular subjacente, diabetes e hipertensão arterial aumentam a morbimortalidade da Covid-19.²⁸ No entanto, até o momento, poucos estudos foram realizados para avaliar o impacto da dislipidemia na evolução e prognóstico dos pacientes acometidos pelo coronavírus.

A escassez de estudos nesse cenário pode ser devido à dificuldade de definição de dislipidemia ao contrário do que ocorre nos demais fatores de risco, tais como diabetes, hipertensão e obesidade. Além disso, existem relatos de pacientes que apresentaram rápidas mudanças no perfil lipídico em resposta à infecção por Covid-19 e à progressão da doença.²⁹ Sendo assim, pode haver diferença da presença de dislipidemia antes e depois do diagnóstico de Covid-19.

Os estudos realizados abordando a dislipidemia na Covid-19 foram em sua maioria estudos "in vitro" ou observacionais, não desenhados de forma apropriada para dar uma resposta definitiva a essa questão.

Uma metanálise³⁰ e uma revisão sistemática³¹ foram avaliadas em conjunto em um estudo "Umbrella review" realizada por Young et al.,³² incluindo 7951 pacientes positivos para o SARS-Cov-2.

Os autores aplicaram os critérios *MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR 2) e o sistema GRADE que avaliam a qualidade da evidência, que foi baixa nos dois estudos. Entre os problemas encontrados estavam a inclusão de estudos de metodologia totalmente diferentes, tais como estudo "in vitro" e experimentais, estudos observacionais e estudos intervencionistas, entre outros.

A revisão sistemática realizada por Zaki et al.,³¹ avaliou a relação de várias comorbidades com a gravidade do Covid-19,

tais como hipertensão, diabetes, colesterol alto e câncer. Dos oito estudos que, segundo os autores, analisaram níveis elevados de colesterol, apenas três estudos observacionais foram incluídos e todos eles foram conduzidos na China. Dois desses estudos não confirmaram a presença ou ausência de dislipidemia nos prontuários dos pacientes e no único estudo que foi descrita a presença de dislipidemia, a sua relação com a gravidade não foi investigada.

Em todos os estudos, vários perfis lipídicos foram testados no momento da admissão. Entre os sete estudos incluídos na metanálise de Hariyanto e Kurniawan^{25,32} um único estudo especificou que o perfil lipídico basal dos pacientes foi analisado.

A prevalência de dislipidemia nesses estudos variou muito. Nos estudos realizados na China, Hong Kong e Coreia,^{33,34} a prevalência de dislipidemia foi muito menor do que nos outros estudos e variou entre 1 a 10%. No estudo norte-americano³⁵ a prevalência foi 32,5%, e no estudo francês³⁶ foi 28%.

Diante de todas essas limitações os autores decidiram realizar uma nova metanálise para analisar a relação entre dislipidemia e a gravidade de Covid-19 quantitativamente. Foram incluídos oito estudos, sendo sete deles da metanálise de Hariyanto e Kurniawan³² e o único estudo da revisão de Zaki et al.,³³ que descreveu a presença de dislipidemia subjacente. Esse estudo confirmou a relação entre dislipidemia e gravidade do Covid-19.

Entretanto, os autores advertem que esta nova metanálise pode ter uma limitação importante porque pode ser que todos os estudos incluídos nas duas análises sistemáticas não puderam ser analisados.

Concluindo, o número de estudos que avaliaram a relação entre dislipidemia e gravidade da Covid-19 é pequeno e de baixa qualidade. As duas revisões tinham várias falhas críticas, tornando a revisão guarda-chuva bastante limitada.

Embora seja difícil chegar a uma conclusão definitiva, os dados existentes até agora sugerem que pacientes com história de dislipidemia podem ter um risco aumentado de infecções graves por Covid-19 e que a dislipidemia pode, potencialmente, desempenhar um papel na gravidade dessa patologia.

Estudos desenhados especificamente para avaliar essa questão são necessários para que tenhamos resultados confiáveis. Entretanto, mesmo com a falta de evidências mais robustas sobre esse assunto, a dislipidemia deve ser considerada como outro fator importante nos modelos de estratificação de risco para Covid-19.

DOENÇA ARTERIAL CORONÁRIA

É bem aceito que as infecções respiratórias - por exemplo, influenza A/B e infecções prévias da síndrome respiratória aguda grave (SARS) - estão associadas a eventos cardiovasculares, arritmias cardíacas e, especialmente, síndromes coronárias agudas (SCA). Foi proposto que um estado pró-inflamatório que leva à instabilidade da placa e ao estado pró-trombótico (infarto do miocárdio tipo 1) ou uma incompatibilidade entre o suprimento e/ou demanda de oxigênio relacionada com insuficiência respiratória (predominantemente hipoxemia) e doenças infecciosas (infarto do miocárdio tipo 2) para explicar estes vínculos. Mecanismos semelhantes foram postulados para explicar o

início da lesão miocárdica em relação à infecção por síndrome respiratória aguda grave pelo SARS-Cov-2, embora um efeito miocárdico direto “semelhante à miocardite”, potencialmente associado a arritmias cardíacas clinicamente relevantes, não foi completamente descartado.³⁷

Existem poucos estudos que avaliaram a presença de doença arterial coronária (DAC) como fator de risco. Um estudo com total de 674 pacientes Covid-19, 112 (16,6%) tinham história estabelecida de DAC, a lesão miocárdica ocorreu em 43,8% dos pacientes com DAC vs. 14,4% dos pacientes sem DAC, conforme elevação da troponina cardíaca de alta sensibilidade na admissão ou durante a hospitalização. A taxa de mortalidade na coorte DAC foi quase três vezes maior. Após o ajuste para a gravidade da doença, a lesão miocárdica foi associada à mortalidade intra-hospitalar no grupo sem DAC, mas não em pacientes com DAC. Os pacientes com DAC e Covid-19 apresentaram alta taxa de mortalidade. A lesão miocárdica pode ser um espectador em pacientes com DAC e Covid-19, enquanto nos pacientes sem DAC, a lesão miocárdica teve um papel prognóstico significativo.³⁷ Outro estudo com 355 pacientes, 78 (22%) com DAC e Covid-19, pacientes com DAC tiveram mortalidade hospitalar significativamente maior (31% vs 20%, $P = 0,046$) e necessidade de terapia de substituição renal (33% vs 11%, $p < 0,0001$) em comparação com o grupo sem DAC. No entanto, apenas a idade foi significativamente associada à mortalidade na população geral após o ajuste para dados demográficos e comorbidades, enquanto a presença de DAC não foi independentemente associada à mortalidade, sugerindo que outros fatores podem desempenhar um papel maior no aumento da mortalidade e desfechos piores nestes pacientes.³⁸

No cenário da Covid-19, os dados recentes sugerem que a prevalência de lesão miocárdica em pacientes com Covid-19 variaram entre 7% e 36%, e de acordo com o artigo da Sociedade Europeia de Imagem Cardiovascular publicado recentemente, a investigação diagnóstica de pacientes Covid-19 com lesão miocárdica deve ser guiada pela probabilidade pré-teste de DAC com base em sintomas, idade, sexo, fator de risco cardiovascular e história prévia de DAC.³⁹ Durante a pandemia de SARS-Cov-2, a tomografia coronária pode ser usada como uma modalidade de imagem não invasiva para excluir alterações do parênquima pulmonar, permeabilidade das artérias pulmonares e coronárias e danos ao miocárdio.³⁹

TABAGISMO

Fumar causa inflamação do epitélio pulmonar ao liberar citocinas e prejudicar a depuração mucociliar. É também o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de DCV (duas a quatro vezes mais probabilidade do que os não fumantes) e pulmonares, além de aumentar os riscos de outros fatores de risco para Covid-19.⁴⁰ Na maior metanálise publicada até agora com 47 estudos e 32.849 pacientes hospitalizados com Covid-19, 8.417 (25,6%) relataram histórico de tabagismo, compreendendo 1.501 fumantes atuais, 5.676 ex-fumantes e 1240 fumantes não especificados. Os fumantes atuais tiveram um risco aumentado de Covid-19 grave (razões de risco [RR]: 1,80; intervalo de confiança de 95% [IC]: 1,14-2,85; $p = 0,012$) e Covid-19 grave ou crítico (RR: 1,98; CI: 1,16-3,38;

$p = 0,012$). Pacientes com histórico de tabagismo tiveram um risco significativamente aumentado de Covid-19 grave (RR: 1,31; IC: 1,12-1,54; $p = 0,001$), Covid-19 grave ou crítico (RR: 1,35; IC: 1,19-1,53; $p < 0,0001$), mortalidade hospitalar (RR: 1,26; IC: 1,20-1,32; $p < 0,0001$), progressão da doença (RR: 2,18; IC: 1,06-4,49; $p = 0,035$) e necessidade de ventilação mecânica (RR: 1,20; CI: 1,01-1,42; $p = 0,043$). Pacientes com qualquer histórico de tabagismo são vulneráveis a Covid-19 grave e a piores resultados hospitalares. Na ausência de terapias direcionadas atuais, estratégias preventivas e de suporte para reduzir a morbidade e mortalidade em fumantes e ex-fumantes são cruciais.⁴¹

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

Desde o surgimento da pandemia, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e algumas classes de tratamentos anti-hipertensivos têm sido colocados como fatores de risco para complicações relacionadas à Covid-19. No entanto, como veremos a seguir, ambas as situações são passíveis de críticas e problemas metodológicos.

HAS *per se* é um fator de risco para a Covid-19?

Como já amplamente divulgado e documentado na literatura, pacientes idosos apresentam alto risco de complicações relacionadas ao Covid-19 e são um grupo para o qual o distanciamento social foi identificado como prioridade máxima.⁴² No entanto, o envelhecimento também é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de HAS.⁴³ De fato, há um aumento progressivo na prevalência de hipertensão em paralelo à estratificação por idade.⁴⁴ De acordo com estatísticas populacionais, a prevalência de hipertensão pode chegar a > 60% em idosos.⁴⁴ Neste cenário, é razoável esperar que a HAS seja um “ator” frequente nas estatísticas sobre complicações e mortes por Covid-19.⁴⁵

Uma análise retrospectiva recente da China que incluiu 1590 pacientes hospitalizados de 575 hospitais sugeriu um potencial da HAS como uma comorbidade importante no Covid-19.¹⁸ Os autores avaliaram o risco de resultados adversos graves (o desfecho composto consistiu na admissão à unidade de terapia intensiva, ventilação invasiva ou morte) estratificada pelas comorbidades. Após o ajuste para idade e tabagismo, a doença pulmonar obstrutiva crônica, o diabetes, a presença de tumores e a HAS foram fatores de risco para o desfecho composto. No entanto, como as comorbidades foram autorizadas pelos pacientes na admissão,¹⁸ esses resultados devem ser interpretados com cautela pois a frequência reportada de HAS foi abaixo do que é reportado na população chinesa. Neste sentido, é concebível que vários pacientes não estejam cientes de seu estado de HAS.

Outro ponto relevante neste contexto é o potencial papel inflamatório que existe na HAS. De fato, evidências crescentes sugerem o envolvimento potencial de respostas imunes inatas (células natural killer e células T γ/δ) e adaptativas (linfócitos B e T, bem como dendríticas e monócitos/macrófagos) na patogênese da HAS. A inflamação vascular é a via mais comum, favorecendo a remodelação arterial e o aumento da pressão arterial.⁴⁶ No entanto, a relevância clínica desses achados ainda não está clara. Apesar do uso de drogas imunossupressoras direcionadas a linfócitos que

comprovadamente atenuam a hipertensão experimental⁴⁷ e humana,⁴⁷ a falta de dados consistentes e de grandes estudos impede quaisquer indicações atuais para o tratamento da HAS. A inconsistência dos achados, avaliações retrospectivas e a falta de metodologia rigorosa nos estudos faz com que a HAS *per se* ainda seja muito questionada na literatura como um fator independente para pior desfecho.⁴⁸

O tipo de anti-hipertensivo influencia na evolução da Covid-19?

Este tema foi motivo de extensa discussão na literatura, motivada pela principal forma pela qual o SARS-Cov-2 consegue entrar e conseqüentemente multiplicar nas células. A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) é a proteína que facilita a entrada dos vírus tipo SARS-COV nas células.^{49,50} Teoricamente, o aumento da expressão da ECA-2 pode ser potencialmente prejudicial para a infecção por Covid-19. Até o momento, não há evidência definitiva de que a HAS esteja associada com o aumento da expressão de ACE2 e se essa expressão pode contribuir para resultados desfavoráveis na Covid-19.⁵¹ Outro ponto relevante é o fato de que os inibidores da ECA não atual diretamente na ECA-2 o que torna pouco provável qualquer risco associado ao uso dos iECAs. Já os bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRAs) demonstraram regular positivamente a ECA 2 em animais experimentais,^{52,53} mas esses achados não parecem se traduzir em observações clínicas, incluindo no cenário de Covid-19. Dando suporte a estas argumentações, diversos estudos observacionais, incluindo dois grandes coortes publicadas simultaneamente no *New England Journal of Medicine* mostraram que pacientes em uso de iECAs, BRAs e outras classes de anti-hipertensivos não foram associados com maior probabilidade de adquirirem a Covid-19⁵⁴ nem de apresentarem pior evolução pela doença.⁵⁵

Em conclusão, não há suporte científico atual para afirmar que a hipertensão ou seu tratamento com inibidores de RAS contribuem para desfechos desfavoráveis em Covid-19. Estudos randomizados concluídos ou em andamento (incluindo o estudo brasileiro BRACE CORONA) vão responder de forma definitiva esta importante questão.⁴⁸

OBESIDADE

A obesidade é uma condição cada vez mais frequente na Sociedade com múltiplas repercussões e impacto prognóstico.⁵⁶ De fato, o excesso de gordura visceral ativa uma série de mecanismos incluindo o aumento da atividade simpática, ativação do sistema renina angiotensina, resistência à insulina, fenômenos pró-trombóticos, secreção excessiva de adipocinas pró-inflamatórias por adipócitos e macrófagos levando a um baixo grau estado inflamatório sistêmico.⁵⁶ Baseado nesta fisiopatologia, a presença da infecção pela Covid-19 em um paciente obeso pode representar uma amplificação destes processos pela evidente exacerbação inflamatória observada em muitos pacientes com formas graves pela Covid-19.⁵⁷

Neste sentido, diversos estudos observacionais e metanálises tem consistentemente reportado uma pior evolução pela Covid-19 nos pacientes obesos.^{58,59} Em um recente estudo na cidade de Nova York, os autores demonstraram que o risco de um paciente evoluir com necessidade de ventilação mecânica e óbito cresceu em paralelo ao grau de obesidade.⁶⁰

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. Covid-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):543-58.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42.
3. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
5. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and Covid-19. *Heart Fail Rev.* 2020;1-10.
6. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1(3):274-81.
7. Caraballo C, McCullough M, Fuery MA, Chouairi F, Keating C, Ravindra NG, et al. Covid-19 infections and outcomes in a live registry of heart failure patients across an integrated health care system. *PLoS One.* 2020;15(9):e0238829.
8. Calcaterra G, Bassareo PP, Barilla F, Sergi D, Chiochi M, Romeo F, et al. The Deadly Quartet (Covid-19, old age, lung disease, and heart failure) explain why coronavirus-related mortality in northern Italy was so high. *Curr Cardiol Rev.* 2020; Ahead of Print
9. Chatrath N, Kaza N, Pabari PA, Fox K, Mayet J, Barton C, et al. The effect of concomitant Covid-19 infection on outcomes in patients hospitalized with heart failure. *ESC Heart Fail.* 2020;1-5
10. Yonas E, Alwi I, Pranata R, Huang I, Lim MA, Gutierrez EJ, et al. Effect of heart failure on the outcome of Covid-19 — A meta analysis and systematic review. *Am J Emerg Med.* [Internet]. 2020; Ahead of Print
11. Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, Adamo M, Ambrosio G, Anker SD, et al. Management of heart failure patients with Covid-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(6):941-956.
12. Departamento de Insuficiência Cardíaca da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Posicionamento do DEIC/SBC, sobre inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e Coronavírus (Covid-19). [Internet]. 2020.
13. Andersson C, Gerds T, Fosbøl E, Phelps M, Andersen J, Lamberts M, et al. Incidence of New-Onset and Worsening Heart

- Failure Before and After the Covid-19 Epidemic Lockdown in Denmark: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail*. 2020;13(6):e007274.
14. Freaney PM, Shah SJ, Khan SS. Covid-19 and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA*. 2020; Ahead of Print.
 15. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the Covid-19 Pandemic [Internet]. European Society for Cardiology. 2020.
 16. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, Iniesta AM, Castrejón-Castrejón S, Marco-Clement I, et al. Heart Failure in Covid-19 Patients: Prevalence, Incidence And Prognostic Implications. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2020; Ahead of Print
 17. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003;289(21):2801-9.
 18. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, Liang H-R, Chen Z-S, Li Y-M, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547
 19. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. *BMJ*. 2020;20087794
 20. Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with Covid-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol*. 2020;127:104354.
 21. Holman N, Knighton P, Kar P, O'Keefe J, Curley M, Weaver A, et al. Risk factors for Covid-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(10):823-33.
 22. Chen Y, Yang D, Cheng B, Chen J, Peng A, Yang C, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Diabetes and Covid-19 in Association With Glucose-Lowering Medication. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1399-407.
 23. Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of Covid-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1382-91.
 24. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with Covid-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-15.
 25. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. Covid-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020; Ahead of Print
 26. Chee YJ, Ng SJH, Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes *mellitus*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164:108166.
 27. Riddle MC, Buse JB, Franks PW, Knowler WC, Ratner RE, Selvin E, et al. Covid-19 in People With Diabetes: Urgently Needed Lessons From Early Reports. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1378-81.
 28. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, et al. Is diabetes *mellitus* associated with mortality and severity of Covid-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):535-45.
 29. Li Y, Zhang Y, Dai M, Shen M, Zhang J, Cui Y, et al. Changes in lipid metabolism in patients with severe Covid-19. *Research Square*. Forthcoming de 2020;(Preprint).
 30. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (Covid-19) infection. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1463-5.
 31. Zaki N, Alashwal H, Ibrahim S. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with Covid-19 disease severity and fatality: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. outubro de 2020;14(5):1133-42.
 32. Choi GJ, Kim HM, Kang H. The Potential Role of Dyslipidemia in Covid-19 Severity: an Umbrella Review of Systematic Reviews. *J Lipid Atheroscler*. 2020;9(3):435-48.
 33. Chang MC, Park Y-K, Kim B-O, Park D. Risk factors for disease progression in Covid-19 patients. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):445.
 34. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-Cov-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):565-74.
 35. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
 36. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-Cov-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(7):1195-9.
 37. Schiavone M, Gasperetti A, Mancone M, Kaplan AV, Gobbi C, Mascioli G, et al. Redefining the Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin in Covid-19 Patients: The Importance of Concomitant Coronary Artery Disease. *J Clin Med*. 2020;9(10):3263.
 38. Peterson E, Lo KB, DeJoy R, Salacup G, Pelayo J, Bhargav R, et al. The relationship between coronary artery disease and clinical outcomes in Covid-19: a single-center retrospective analysis. *Coron Artery Dis*. 2020; Ahead of Print
 39. Cosyns B, Lochy S, Luchian ML, Gimelli A, Pontone G, Allard SD, et al. The role of cardiovascular imaging for myocardial injury in hospitalized Covid-19 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2020;jeaa136.
 40. Sifat AE, Nozohouri S, Villalba H, Vaidya B, Abbruscato TJ. The Role of Smoking and Nicotine in the Transmission and Pathogenesis of Covid-19. *J Pharmacol Exp Ther*. 2020; Ahead of Print.
 41. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, Dutt A, Seed PT, Khajuria A. The effect of smoking on Covid-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;jmv26389.
 42. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9.
 43. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-115.
 44. Zhang Y, Moran AE. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among Young Adults in the United States, 1999 to 2014. *Hypertension*. 2017;70(4):736-42.
 45. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-Cov-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-5.
 46. Caillon A, Schiffrin EL. Role of Inflammation and Immunity in Hypertension: Recent Epidemiological, Laboratory, and Clinical Evidence. *Curr Hypertens Rep*. 2016;18(3):21.
 47. Rodríguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Gordon K, Rincón J, Chávez M, et al. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from angiotensin II exposure. *Kidney Int*. 2001;59(6):2222-32.
 48. Drager LF, Pio-Abreu A, Lopes RD, Bortolotto LA. Is Hypertension a Real Risk Factor for Poor Prognosis in the Covid-19 Pandemic? *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(6):43.

-
49. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450–4.
50. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J*. 2005;24(8):1634–43.
51. Patel SK, Velkoska E, Freeman M, Wai B, Lancefield TF, Burrell LM. From gene to protein-experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension. *Front Physiol*. 2014;5:227.
52. Wang X, Ye Y, Gong H, Wu J, Yuan J, Wang S, et al. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;97:180–90.
53. Soler MJ, Ye M, Wysocki J, William J, Lloveras J, Battle D. Localization of ACE2 in the renal vasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;296(2):F398–405.
54. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2441–8.
55. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2431–40.
56. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017;376(15):1492.
57. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity - a risk factor for increased Covid-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep*. 2020;22(1):9–19.
58. Mesas AE, Caverro-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Sarriá Cabrera MA, Maffei de Andrade S, Sequí-Dominguez I, et al. Predictors of in-hospital Covid-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241742.
59. Seidu S, Gillies C, Zaccardi F, Kunutsor SK, Hartmann-Boyce J, Yates T, et al. The impact of obesity on severe disease and mortality in people with SARS-Cov-2: A systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020; e00176.
60. Kim T, Roslin M, Wang JJ, Kane J, Hirsch JS, Ji Kim E, et al. Body Mass Index as a Risk Factor for Clinical Outcomes in Patients Hospitalized with Covid-19 in New York. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; Ahead of Print