

# NA COVID-19 É REAL A NÃO SUSPENSÃO DOS INIBIDORES DO SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA?

## IN COVID-19, THE NON-SUSPENSION OF INHIBITORS OF THE RENINA ANGIOTENSIN ALDOSTERONE SYSTEM IS REAL?

Dilma do Socorro Moraes de Souza<sup>1,2</sup>, Rodrigo Souza,<sup>3</sup> Denise Maria Pastana Sampaio,<sup>4</sup> Bruna Livia das Neves Cerqueira,<sup>5</sup> João Peres Neto,<sup>6</sup> Fernando Focaccia Póvoa<sup>7</sup>

### RESUMO

A interação dos bloqueadores do sistema renina angiotensina com o SARS-CoV-2 permanece obscura. Os inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona (IECAs) e os bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina 2 (BRAs) são fármacos com evidências robustas para terapia farmacológica de pacientes portadores, principalmente de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca, além de outras comorbidades cardiovasculares. Os pacientes que se beneficiam desta terapêutica são considerados grupos de risco para má evolução desta virose e não há na literatura um consenso a respeito desta questão, em vista do vírus utilizar a expressão da ECA2 para penetração no ser humano. Apesar destas considerações fisiopatológicas da biologia do vírus, as principais diretrizes recomendam não suspender a terapia dos pacientes em uso dos bloqueadores do sistema renina angiotensina aldosterona no curso da infecção com o COVID-19. Aditivamente, o estudo BRACE-CORONA trouxe evidências mais consistentes para não suspensão desses fármacos.

**Descritores:** COVID-19; Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina; Hipertensão; ECA; ECA-2.

### ABSTRACT

*The interaction of blockers of the renin angiotensin system with SARS-COV-2 remains unclear. Inhibitors of the renin angiotensin aldosterone system (ACE inhibitors) and angiotensin 2 AT1 receptor blockers (BRAs) are drugs with robust evidence for pharmacological therapy for patients with mainly arterial hypertension and heart failure, and other cardiovascular comorbidities. Patients who benefit from this therapy are considered groups at risk for poor evolution of this virus and the literature still does not have a consensus on this issue, in view of the virus using the expression of ECA2 to penetrate in humans. Despite these pathophysiological considerations of the biology of the virus, the main guidelines recommend not to suspend therapy for patients using blockers of the renin angiotensin aldosterone system in the course of infection with COVID-19. In addition, the BRACE corona study has more consistent evidence for not suspending these drugs.*

**Keywords:** Covid-19; Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin; Hypertension; ECA; ECA-2.

### INTRODUÇÃO

No final de dezembro de ano de 2019, o mundo inteiro foi atingido de forma inesperada por um surto de pneumonia de etiologia desconhecida, registrada pela primeira vez na cidade de Wuhan, república da China, e que ganhou proporções de pandemia em 11 de março de 2020, decorrente a sua rápida disseminação.

Atribuída a um novo vírus da família SARS-CoV, o SARS-CoV-2 (tradução do inglês: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) é causador da síndrome gripal aguda, também conhecido por corona vírus 2019 (COVID-19).<sup>1,2</sup>

O SARS-CoV-2 é um novo vírus da família *Coronaviridae*, entretanto a literatura já registrou infecções humanas com outros vírus das famílias SARS-CoV-1, causando Síndrome Respiratória

1. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, Brasil.

2. Fundação Pública Estadual Hospital de Clínicas Gaspar Vianna, Belém, PA, Brasil.

3. Fundação Pública Estadual Hospital de Clínicas Gaspar Vianna, Belém, PA, Brasil.

4. Hospital Universitário João De Barros Barreto/ufpa.

5. Hospital Porto Dias.

6. Clínica MedCor

7. Curso de emergências clínicas da Faculdade de Ciências Médicas de Santos/Centro Universitário Lusíada Santos, SP, Brasil.

Correspondência: Dilma do Socorro Moraes de Souza. Tv. Alferes Costa, S/N - Pedreira, Belém - PA, 66083-106. dsouza@cardiol.br

<http://dx.doi.org/10.47870/1519-7522/2021280120-6>

Aguda Grave (SDRA) e a MERS-CoV responsável pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), sendo que ambas mostram semelhança com SARS-CoV-2, causador da COVID-19, pois se utilizam de receptores da angiotensina II (Ang II) para a entrada viral na célula humana durante a infecção. Estes receptores são encontrados em todo o corpo humano, com grande número nos pulmões, especialmente nos pneumócitos do tipo 2.<sup>3-7</sup>

Os registros evidenciam a predileção viral pelo pulmão, porém o RNA viral já foi encontrado em várias amostras de tecidos celulares, incluindo esfregaços conjuntivais, amostras de sangue, suco gástrico, fezes, esfregaços anais e urina em pacientes com grave infecção.<sup>8</sup>

A literatura demonstra que grupos de indivíduos infectados com SARS-CoV-2 evoluem de forma díspar. Em Wuhan na China, a taxa de letalidade geral na análise de 44.672 casos confirmados de COVID-19 foi de 2,3%, assim a forma grave, modifica o desfecho da síndrome, e este fato tem sido observado com maior frequência em portadores de comorbidades cardiovasculares, que são mais prevalentes nas faixas etárias mais avançadas. Entre estas comorbidades estão: hipertensão arterial (HA), diabetes *mellitus*, doença arterial coronária, síndrome metabólica e a obesidade. Os fatores de risco, semelhantes das doenças cardiovasculares, contribuem para que esse grupo populacional seja mais suscetível ao agravamento do processo infeccioso necessitando de cuidados em unidades de terapia intensiva.<sup>9-11</sup>

A COVID-19 traz desafios no cenário da terapia farmacológica no sentido de obter respostas ainda não bem definidas para os pacientes que fazem uso dos inibidores do sistema renina angiotensina aldosterona (IECAs) e os bloqueadores do receptor AT1 da angiotensina 2 (BRAs) durante o percurso da infecção pelo SARS-CoV-2. Esses medicamentos são comumente prescritos para várias doenças cardiovasculares, sendo as medicações mais utilizadas na população idosa, o principal risco para a infecção viral. Estão nas principais indicações de praticamente todas as diretrizes de doenças cardiovasculares, desde HA ao acidente vascular encefálico (AVC).<sup>12-14</sup>

Pouco se sabe sobre a interação do SARS-CoV-2 com os bloqueadores do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Uma melhor atenção precisa ser direcionada para os pacientes que se beneficiam com a terapia para HA, visto que é uma das mais prevalentes comorbidades em todo mundo. Alterações na atividade do SRAA estão relacionadas com a patogênese da HA e doença inflamatória pulmonar.<sup>15,16</sup>

Sabe-se que estas drogas atuam de forma eficaz no SRAA, ou inibindo a enzima conversora da angiotensina 1 (ECA), ou bloqueando o receptor AT1 da angiotensina 2, sendo usadas frequentemente como anti-hipertensivos ou tratamento da insuficiência cardíaca. Porém a literatura ainda é controversa em situações de concomitância da COVID-19 e nestes indivíduos em uso de IECA ou BRA.<sup>15</sup>

## A ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOTENSINA (ECA) E O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA SRAA

O SRAA é um sistema de peptídeos vasoativos regulados por duas enzimas conversoras de angiotensina (ECA-1 e ECA-2) e desempenha um importante papel como regulador da pressão arterial, da homeostase eletrolítica renal, regulação

de processos metabólicos assim como da modulação do crescimento e da proliferação celular de vários tecidos.<sup>17</sup>

As enzimas ECA e ECA-2 controlam o equilíbrio dos peptídeos do sistema renina angiotensina, incluindo angiotensina I (Ang 1), angiotensina II (Ang 2), angiotensina-(1-9) e angiotensina-(1-7). O equilíbrio desses peptídeos vasoativos modulam vários sistemas do organismo sendo alterado pelos IECAs (que bloqueiam a ação da ECA-1) e BRAs (que bloqueiam a ação da angiotensina II nos receptores AT1).

A ECA-2 é um homólogo da ECA, e desempenha um papel fundamental no SRAA, envolvida na regulação da pressão arterial e homeostase eletrolítica. As enzimas ECA e ECA-2 geralmente têm efeitos opostos, funcionando com ações contrarreguladoras do SRAA.<sup>18</sup>

O angiotensinogênio, produzido pelo fígado, é clivado pela renina, resultando na formação de Ang I. Posteriormente a ECA catalisa a conversão de Ang I em Ang II. A Ang II, é o principal componente ativo do SRAA, exerce seus efeitos principalmente por meio dos receptores AT1. Os principais efeitos da Ang II incluem vasoconstrição, reabsorção renal de sódio e excreção de potássio, síntese de aldosterona, elevação da pressão arterial e indução de vias inflamatórias e pró-fibróticas. A ECA-2 cliva Ang II em angiotensina (1-7), que exerce efeitos vasodilatadores, anti-inflamatórios e antifibróticos por meio da ligação ao receptor. Além disso, a ECA-2 cliva Ang I em angiotensina (1-9), que por sua vez é convertida em angiotensina (1-7) pela ECA, embora esse mecanismo seja geralmente de menor importância fisiológica. Portanto, a ECA-2 neutraliza funcionalmente a ação da ECA, e os eventuais efeitos da ativação do SRAA o qual depende do equilíbrio tecidual das enzimas ECA/ECA-2 as quais determinam a disponibilidade de diferentes peptídeos da angiotensina e, por sua vez o equilíbrio entre as vias pró-inflamatórias e pró-fibróticas, anti-inflamatórias e anti-fibróticas.<sup>19,20</sup>

O equilíbrio dessas vias pode ser afetado por muitos fatores, incluindo os farmacológicos e o bloqueio do SRAA em várias condições patológicas. Outrossim, distúrbios cardiometabólicos como ingestão elevada de sódio, gordura saturada e frutose modificam este equilíbrio ECA/ECA-2 para pró-inflamatório e pró-fibrótico (mediados pela ECA) (Figura 1).<sup>21</sup>

A ECA-2 além de suas funções no SRAA, dirige o metabolismo da bradicinina nos pulmões ao inativar a bradicinina da arginina, um potente receptor de ligação com a bradicinina tipo 1 (B1), inibindo os efeitos como vasodilatação e elevação da permeabilidade vascular.<sup>22</sup> (Figura 2)

Determinados estudos têm demonstrado que a expressão da ECA-2 é o receptor funcional para infecção pelo SARS-CoV-2, e responsável pela entrada viral na célula humana. A ECA-2 encontra-se presente nas células epiteliais alveolares do pulmão e células epiteliais do intestino delgado, coincidente com as vias potenciais de transmissão viral do SARS-CoV-2, pois ambos os sistemas, respiratório e gastrointestinal, compartilham de interfaces com o ambiente externo. Além disso, a ECA-2 está presente em células endoteliais vasculares e células musculares lisas. No rim, é encontrada na borda em escova das células tubulares proximais e com menor frequência em células epiteliais parietais e podócitos. Esta enzima já foi encontrada na camada epidérmica basal da pele e na região da mucosa oral e nasal. Porém encontra-se ausente em tecidos linfóides e estruturas hepatobiliares.<sup>23</sup>

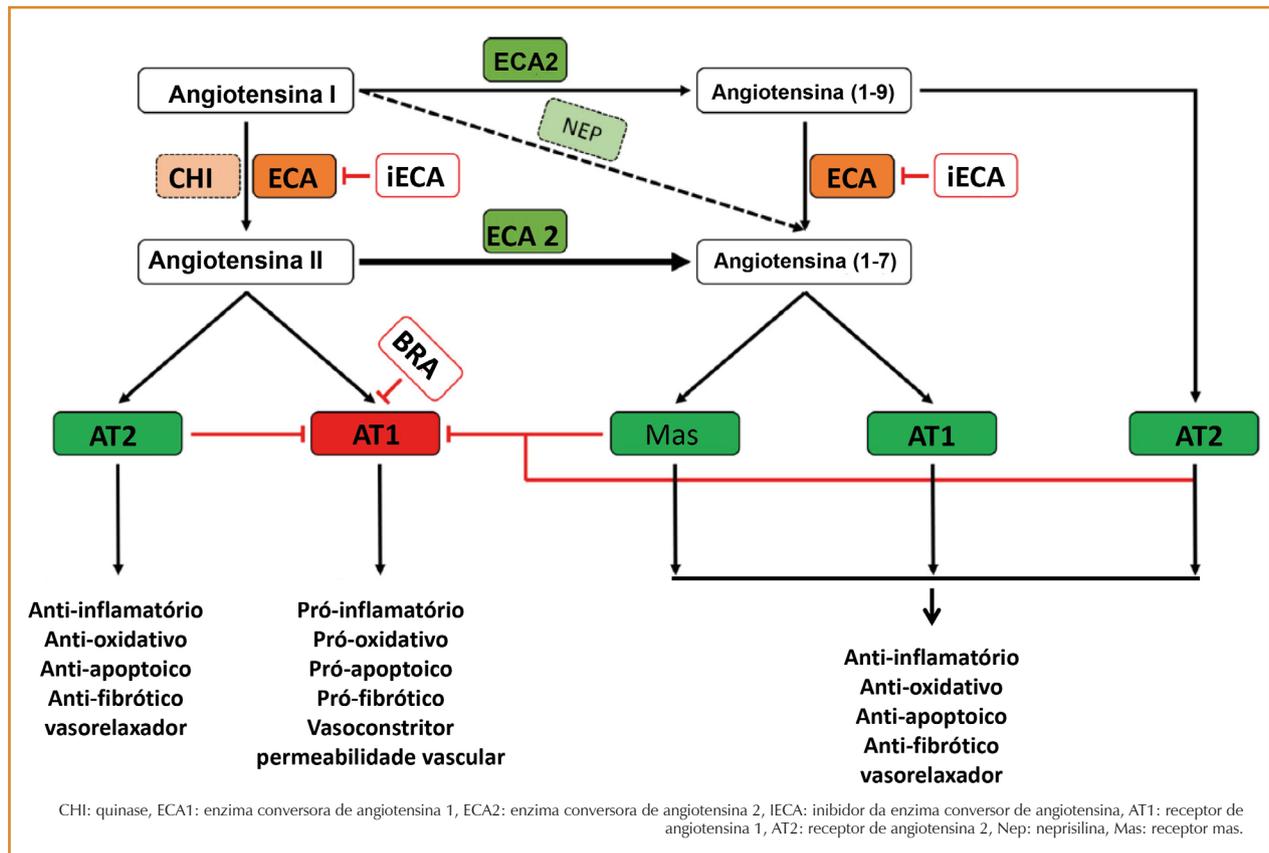


Figura 1. Cascata do sistema renina angiotensina aldosterona e ações dos diversos receptores. Modificado da referência 21.

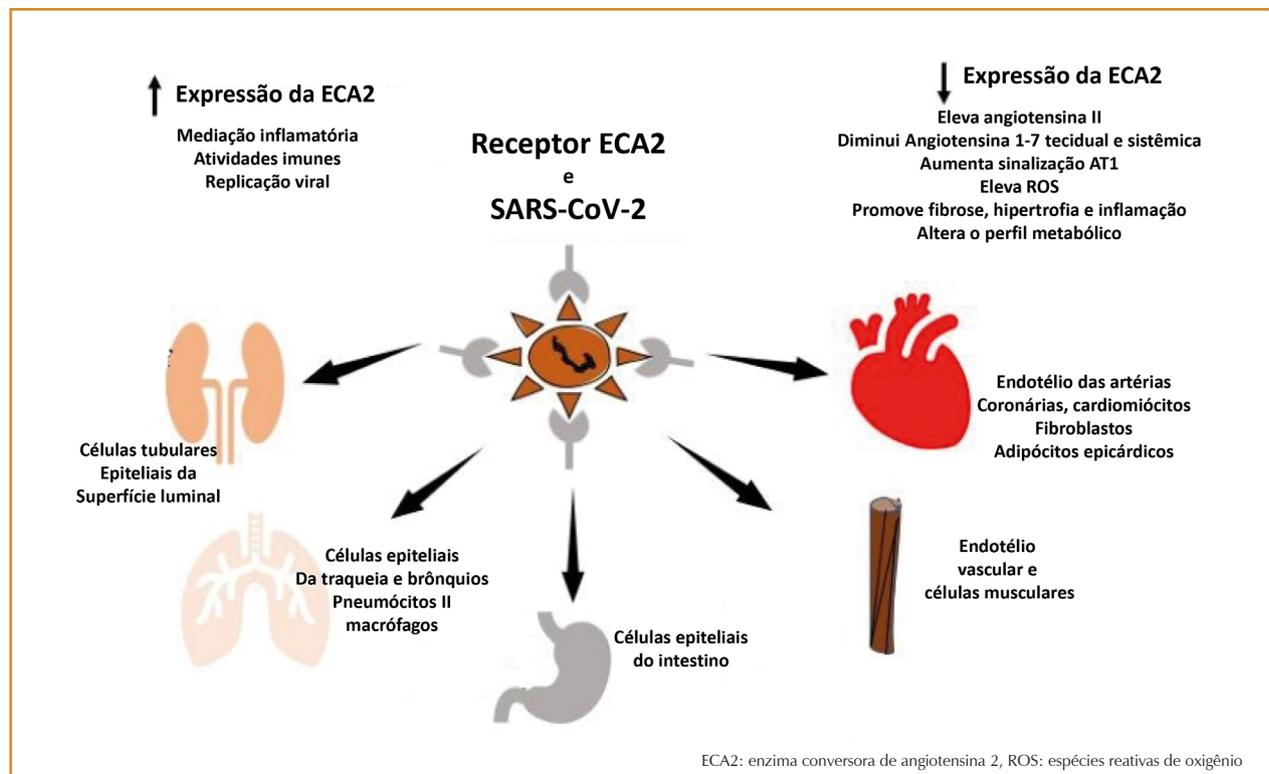


Figura 2. Expressão dos receptores da ECA-2 nos diversos tecidos de órgãos-alvo. Modificado da referência 22.

Estes achados levantam hipóteses alternativas sobre o envolvimento de ECA-2 nas vias de transmissão viral. Um estudo observou que a ECA-2 regula positivamente os capilares glomerulares e o tecido intersticial nas doenças renais, independentemente do gatilho inicial da lesão, sinalizando que esta enzima pode ser vista como um marcador de lesão renal.<sup>24</sup>

Desta forma, a ECA-2 é encontrada em maior parte dos tecidos humanos, tanto nos principais tecidos órgãos-alvo do SARS-CoV-2 quanto nos órgãos que desempenham um papel aparentemente menos importante ou mesmo desconhecido na fisiopatologia de COVID-19.

### INTERAÇÃO DO SARS-COV-2 COM A ECA

Através da microscopia eletrônica, o SARS-CoV-2 apresenta um envelope viral de glicoproteínas de pico compostas por duas subunidades (S1 e S2). A subunidade S1 liga-se na superfície celular à ECA-2 e à subunidade S2 e funde-se com a membrana celular. A proteinase TMPRSS2 promove então a entrada celular de SARS-CoV-2. Isso leva à perda funcional da ECA-2 ligada à membrana e resulta no descontrole regulatório do SRAA.<sup>23</sup>

Além de produzir *vírions*, a replicação e o mecanismo de infecção do SARS-CoV-2 também influenciam a expressão de ECA-2, bem como em sua apresentação. A internalização do receptor desta enzima leva a menor disponibilidade desses receptores para a ligação à superfície celular. A função da ECA-2 é degradar a Ang I em peptídeos de angiotensina (1-7),

que é responsável por vasodilatação e redução da pressão arterial. A regulação negativa da ECA-2 altera o equilíbrio entre a ECA, Ang II e ECA-2, entretanto a ação da Ang II no SRAA estará aumentada devido à ausência de antagonismo a angiotensina (1-7). (Figura 3)<sup>22,24</sup>

Diversos estudos observaram que a Ang II foi responsável por iniciar reações adversas, como fibrose intersticial, disfunção miocárdica e hipertrofia, disfunção endotelial, hipertensão associada à obesidade, inflamação aumentada, estresse oxidativo e distúrbios da coagulação sanguínea.

Além disso, a Ang II ao se ligar ao receptor AT1 aumenta a permeabilidade vascular pulmonar que resulta em aumento da pressão hidrostática e, finalmente, edema pulmonar. Nesse contexto, existem poucos estudos experimentais de lesão pulmonar que demonstrem que a regulação negativa dos receptores da ECA-2 estimula lesões inflamatórias na árvore traqueobrônquica (espessamento das paredes alveolares, infiltrados de células inflamatórias, sangramento e edema) sob a influência da Ang II.<sup>25</sup>

O significado da ativação do SRAA como fator causador de edema pulmonar na COVID-19 ainda é desconhecido. A disponibilidade diminuída de ECA II causa menos degradação de Ang II. Quantidades excessivas de Ang II levam não apenas à hiperestimulação dos receptores AT1, mas também à conversão em angiotensina IV, que promove trombose via receptor AT4. Isso leva a anormalidades observadas na COVID-19, ou seja, lesão pulmonar aguda com vasoconstrição

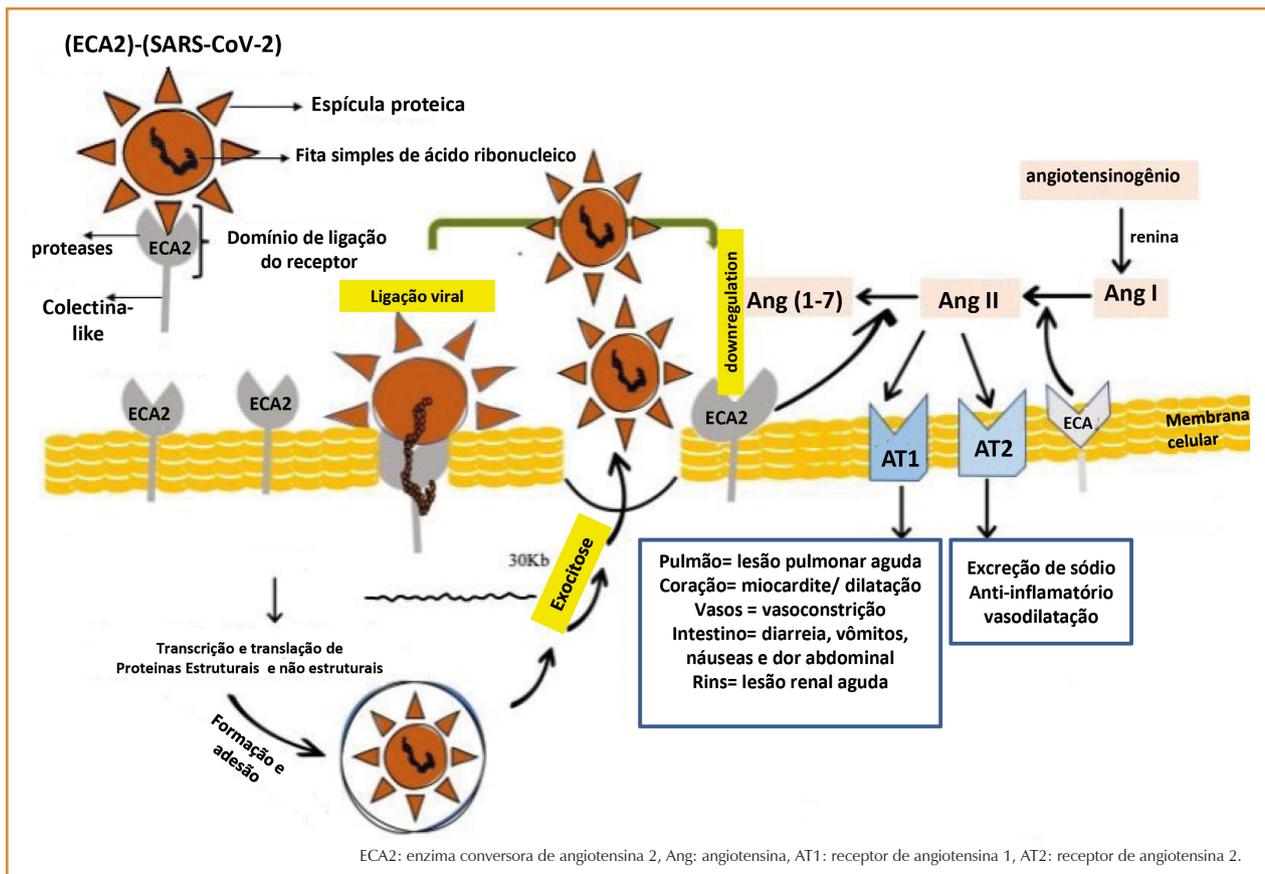


Figura 3. Infecção pelo SARS-CoV-2 e sua relação com o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Modificado da referência 22.

local facilitando síndrome respiratória aguda grave (SDRA), lesão miocárdica e trombose. O efeito potencial do tratamento com ECA-1 / BRA pode ser observado na regulação positiva de ECA-2, levando a quantidades aumentadas de ECA 2 livre após ligação viral. Os IECAs (ECA-1) e os BRAs causam menor síntese de Ang II e impedindo a ligação ao receptor AT1. Isso leva a menor estimulação desses receptores e interação persistente com a ECA-2, evitando a internalização da ECA-2. Desta forma esta enzima ficará disponível para a transformação de Ang II em angiotensina (1–7), causando menos estimulação dos receptores AT1 e AT4.<sup>25</sup>

A literatura é conflitante em relação à interação farmacológica dos bloqueadores do SRAA e a infecção por SARS-CoV-2. Um estudo encontrou maior taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19 que faziam uso dos IECAs, os quais foram associados com internação hospitalar e pior evolução. Contudo, inúmeros estudos observacionais apontam não haver correlação com o uso dos IECAs ou BRAs no que tange a morbimortalidade de pacientes com COVID-19 sob uso destes medicamentos.<sup>21,26</sup> (Figura 4)

Estudos experimentais chamam atenção para esta classe de fármacos, sugerindo que os IECAs ou BRAs podem aumentar a expressão da ECA-2 no sistema cardiovascular e renal, aumentando o grau de infectividade e severidade da infecção por SARS-CoV-2 em hipertensos e pacientes com doença cardiovascular que recebam esses medicamentos no curso da infecção. Por outro lado, outros autores observaram que estes fármacos podem ser benéficos na prevenção e tratamento da injúria pulmonar causado pela COVID 19, tanto em indivíduos que já vinham fazendo uso prévio da medicação como aqueles que estavam em uso dos medicamentos no percurso da infecção aguda.<sup>27</sup>

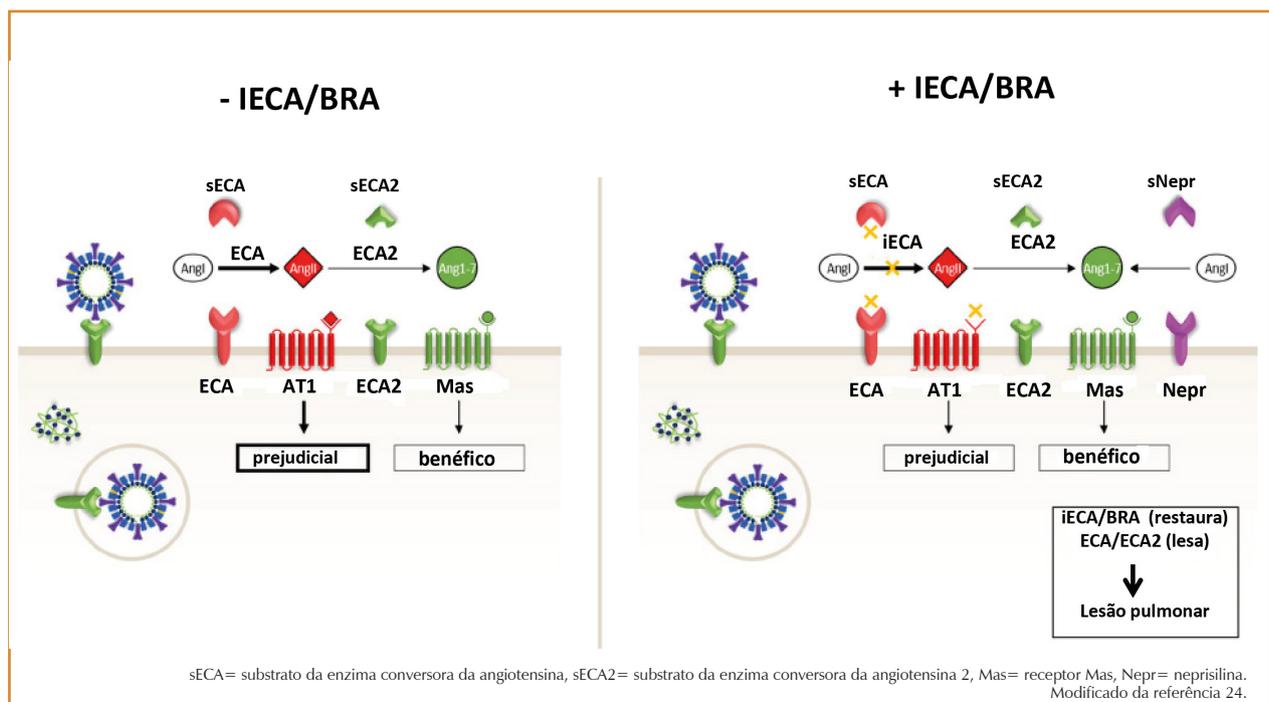
OS BRAs e os IECAs são fármacos de primeira linha para o tratamento farmacológico da HA e suas complicações como: insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, associados com betabloqueadores e/ou inibidores dos mineralocorticoides; pós-infarto do miocárdio e doença renal crônica.<sup>28-30</sup>

São drogas conhecidas por atuarem aumentando a expressão da ECA-2 agindo por mecanismos semelhantes reduzindo a pressão arterial, e a progressão da lesão renal, além da redução da microalbuminúria em pacientes diabéticos e não diabéticos. Os aspectos positivos destes fármacos, como a diminuição expressiva da morbimortalidade, são considerados indicação classe I com evidência A nas diretrizes nacionais e internacionais.<sup>31-33</sup>

Apesar das evidências de ações benéficas para o uso desta classe de medicamentos, os mesmos geram controversas em relação a interação com SARS-CoV-2 durante a infecção aguda pela COVID-19 e duas hipóteses vem sendo formuladas em relação ao efeito (deletério vs protetor).<sup>34</sup>

A hipótese defendida como deletéria postula que a ECA-2 seria estimulada positivamente na superfície da célula, permitindo a entrada do SARS-CoV-2 no organismo humano, por outro lado o efeito protetor dos bloqueadores do SRAA diminuiria a formação da angiotensina II causando menor estimulação dos receptores AT1 após a entrada viral pelo SARS-CoV-2 direcionando o processo de inflamação e fibrose pulmonar. (Figura 5)<sup>9,35,36</sup>

Lopes *et al.*, no estudo multicêntrico, BRACE-CORONA, encontrou que em 30 dias, nos pacientes infectados pelo COVID-19 e foram mantidos com IECA ou BRA, não houve aumento da mortalidade, corroborando com forte evidência da não suspensão desses fármacos no percurso da infecção viral.<sup>37</sup>



**Figura 4.** Representação esquemática da hipótese da infecção envolvendo o sistema renina-angiotensina-aldosterona.

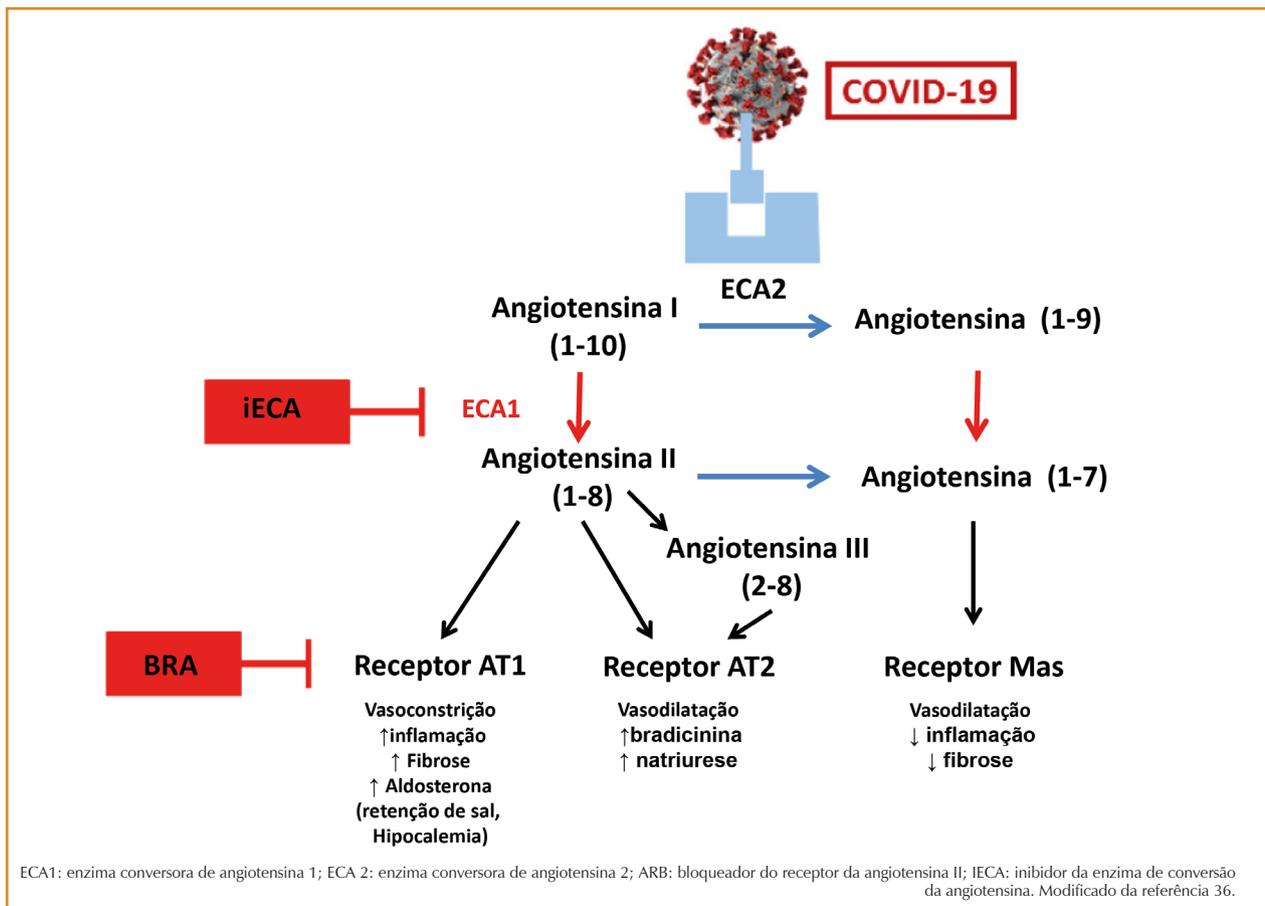


Figura 5. Visão geral do sistema renina-angiotensina-aldosterona no contexto da infecção por COVID-19.

## CONCLUSÃO

Baseado nos estudos de redução da morbimortalidade e de proteção cardiovascular e renal dos bloqueadores do SRAA as diretrizes recomendam não suspender os iECAs ou BRAs no curso de infecção pela COVID-19 por

entenderem que as evidências atuais não são consistentes para associação desta terapia com o risco de má evolução para COVID-19, corroborada recentemente pelo estudo BRACE-CORONA.<sup>37</sup>

## REFERÊNCIAS

- Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 514-23. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17 (3):181-92. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
- Wang L, Zhang Y. Animal coronaviruses: a brief introduction. In: Wang L. (eds) *Animal Coronaviruses*. Springer Protocols Handbooks. Humana Press, New York, NY.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(4):869-89. doi: 10.1016/j.idc.2019.07.001.
- Nassar MS, Bakhrebah MA, Meo SA, Alsuaibeyl MS, Zaher WA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection: epidemiology, pathogenesis and clinical characteristics. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22(15):4956-61. doi: 10.26355/eurrev\_201808\_15635.
- Lau SK, Feng Y, Chen H, Luk HKH, Yang WH, Li KSM et al. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus ORF8 Protein Is Acquired from SARS-Related Coronavirus from Greater Horseshoe Bats through Recombination. *J Virol*. 2015; 89(20): 10532-47. doi: 10.1128/JVI.01048-15.
- Huang Y, Chen S, Yang Z, Guan W, Liu D, Lin Z. SARS-CoV-2 viral load in clinical samples from critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1435-8. doi: 10.1164/rccm.202003-0572LE.
- Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin-angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14:283-7. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.016.
- Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension*. 2020; 75:1382-5. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID 19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- De Abajo FJ, Martin SR, Lerma V, Abril GM, Aguilar M, Luqye AG et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID19 requiring admission to hospital: A case population study. *Lancet*. 2020;395:1705-14. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8.
- Saleem TS, Bharani K, Gauthama K. ACE Inhibitors angiotensin II receptor antagonists: A useful combination therapy for ischemic heart disease. *Open Access Emerg Med*. 2010;2:51-9. doi: 10.2147/oaem.s10507.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases

- developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41:255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
15. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
  16. Conthe P, Contreras EM, Perez AA, García BB, Martín MNF, Jurado MG et al. Treatment compliance in chronic illness: current situation and future perspectives. *Rev Clin Esp*. 2014;214(6):336–44. doi: 10.1016/j.rce.2014.03.008. Epub 2014 May 9.
  17. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ*. 2020; 369: m1313. doi: 10.1136/bmj.m1313.
  18. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases. *Circ J*. 2013;77(2):301–8. doi: 10.1253/circj.cj-12-1544.
  19. Arendse LB, Danser AHJ, Poglitsch M, Touyz RM, Burnett JC, Cortes CL et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol Rev*. 2019; 71(4): 539–70. doi: 10.1124/pr.118.017129.
  20. Wevers BA, Hoek LVD. Renin-angiotensin system in human coronavirus pathogenesis. *Future Virol*. 2010;5:145–61. doi: 10.2217/fvl.10.4.
  21. De Vries AAF. Renin-angiotensin system inhibition in COVID-19 patient. *Neth Heart J*. 2020; 28:396–405. doi: 10.1007/s12471-020-01439-5.
  22. Sinha S, Sehgal A, Sehgal R. Association of ACE2 receptor and ACEIs/ARBs with disease severity in COVID-19. *Drug Discov Ther*. 2020;14(4):161-70. doi: 10.5582/ddt.2020.03064.
  23. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol*. 2015;1282:1–23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7\_1.
  24. Li F. Receptor recognition mechanisms of coronaviruses: a decade of structural studies. *J Virol*. 2015;89(4):1954–64. doi: 10.1128/JVI.02615-14.
  25. Zores F, Rebeaud ME. COVID and the renin-angiotensin system: are hypertension or its treatments deleterious? *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7:71. doi: 10.3389/fcvm.2020.00071.
  26. Wang Y, Zhou R, Lu C, Chen Q, Xu T, Li D. Effects of the angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on cardiac reverse remodeling: meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8(13):e012272. doi: 10.1161/JAHA.119.012272.
  27. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653-59. doi: 10.1056/NEJMsr2005760.
  28. Soler MJ, Barrios C, Oliva R, Batlle D. Pharmacologic modulation of ACE2 expression. *Curr Hypertens Rep*. 2008;10(5):410-4. doi: 10.1007/s11906-008-0076-0.
  29. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005; 111(20):2605-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
  30. Simone G. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE- inhibitors and angiotensin II receptor blockers. *Eur Society of Cardiology*. 2020. Acessado em 05/01/2020. Disponível em: [https://www.escardio.org/Councils/Council-onHypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-theesc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-onHypertension-(CHT)/News/position-statement-of-theesc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
  31. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J 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. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
  32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, Drazner et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017;136:e137–e61. doi: 10.1161/CIR.0000000000000509.
  33. Keidar S, Kaplan M, Lazarovich. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7). *Cardiovasc Res*. 2007;73(3):463-9. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.09.006.
  34. Leclézio A, Robinson J, Banerjee I. SARS-CoV-2: ACE inhibitors, disastrous or desirable? *J Biomed Sci*. 2020; 7(1):40–46. Doi: 10.3126/jbs.v7i1.29852
  35. Hoffmann M, Weber HK, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-80. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
  36. Alexandre J, Cracowski JL, Richard V, Bouhanick B; 'Drugs, COVID-19' working group of the French Society of Pharmacology, Therapeutics. Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020 Jun;81(2-3):63-67. doi: 10.1016/j.ando.2020.04.005.
  37. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, D'Andréa Saba Arruda G et al. ; Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)--The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J*. 2020;226:49-59. doi: 10.1016/j.ahj.2020.05.002.