
A influência do Sistema Renina-Angiotensina no prognóstico de pacientes hipertensos com COVID-19

Maria Clara Biccas Braga*

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luiza, Vitória, ES.

Gabriel Andreato Brandão

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória. Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luiza, Vitória, ES.

*Autor correspondente: Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luiza, Vitória, ES. mariaclarabraga@outlook.com.

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19 é uma grande preocupação para a saúde mundial, sendo importante destacar os fatores de risco para pior prognóstico, como a hipertensão. Para isso, é importante entender como o sistema renina-angiotensina, alterado terapêuticamente ou não, pode afetar o prognóstico dessa doença. **Objetivo:** Verificar a influência do sistema renina-angiotensina no prognóstico da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com hipertensão. **Metodologia:** Cruzou-se os descritores “*Renin-Angiotensin System*”, *Prognosis*, *Hypertension*, “*Coronavirus Infections*” na Biblioteca Virtual em Saúde e PubMed, selecionando somente textos em inglês, português, publicado nos últimos dois anos, disponível completo gratuitamente. Após, foram adicionadas três referências complementares, eliminadas as duplicatas e excluídos os que tinham o título, resumo ou texto não condizentes com o enfoque do estudo, resultando em um total de 16 artigos. **Resultados:** O SARS-CoV-2 é um vírus que se liga à enzima conversora de angiotensina II para infectar células humanas e se replicar. Especialistas se preocuparam em relação aos pacientes hipertensos, já que muitos fazem uso de medicamentos antihipertensivos que aumentam a expressão dessa enzima, o que poderia trazer um pior prognóstico caso essas pessoas contraíssem o vírus. Entretanto, muitos estudos encontrados são inconclusivos, sendo que alguns demonstravam que esses fármacos não tinham efeito na mortalidade e outros que demonstravam diminuição na mortalidade dos pacientes hipertensos. **Conclusão:** Conclui-se que o sistema renina-angiotensina pode exercer influência no prognóstico da COVID-19 em pacientes hipertensos, principalmente quando este é modulado por medicamentos inibidores do sistema, porém mais estudos são necessários para uma conclusão definitiva.

Palavras-chave: Sistema renina-angiotensina; Prognóstico; Hipertensão; Infecções por coronavírus.

INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica, conforme a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2010) afirma, é uma doença caracterizada pelo aumento, e manutenção, da pressão arterial, podendo essa ser causada por diversos fatores. Além disso, é uma doença presente em todo o mundo, com uma estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) de cerca de 600 milhões de casos ao redor do globo, com uma previsão desse número aumentar em 60% até 2025, com 7,1 milhões de mortes por ano (WHO, 2011). Contudo, embora uma doença muito prevalente, como é possível concluir a partir dos dados citados anteriormente, a hipertensão é pouco controlada, sendo, por isso, um dos principais fatores de risco evitáveis para diversas doenças e, conseqüentemente, um problema de saúde pública mundial, de acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2010).

Nada obstante, mesmo com diversas doenças alarmantes em todo o mundo, tal como a hipertensão, a partir do mês de dezembro de 2019, surge uma nova preocupação para a saúde pública de todo o mundo: um novo coronavírus, nomeado como SARS-CoV-2. Originado na China, este vírus tomou proporções mundiais, levando a uma pandemia (ZHOU *et al.*, 2020). Foi observado que algumas comorbidades levavam a um pior prognóstico, sendo a hipertensão arterial uma delas, acompanhada por doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus, entre outros (PRANATA *et al.*, 2020).

O mecanismo de infecção do vírus citado ocorre principalmente pela proteína *spike* presente na superfície do SARS-CoV-2, que se liga à ECA2 (enzima conversora de angiotensina 2) por meio da sua ativação por uma protease transmembrana conhecida como serina 2 (HOFFMAN *et al.*, 2020, apud PRANATA *et al.*, 2020).

Tendo em vista esse mecanismo de infecção viral, é possível compreender o motivo pelo qual a terapia antihipertensiva gerou grande preocupação entre alguns pesquisadores, principalmente pelo fato da hipertensão ser um fator de risco para pior evolução da doença. Já que, muitas vezes, esse tratamento envolve inibir o sistema renina-angiotensina, principalmente a partir de medicamentos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou de bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), com conseqüente aumento da expressão da ECA2, a porta de entrada do vírus nas células hospedeiras (PORTH *et al.*, 2016).

No entanto, ainda não há uma consolidação do conhecimento acerca do verdadeiro impacto desse tratamento em alguns pacientes. Isso porque ainda há discussões acerca da melhor via de cuidado a ser adotada para aqueles que já estão em terapia antihipertensiva, quando contaminados com o SARS-CoV-2. Logo, com essa revisão, objetiva-se verificar a influência do sistema renina-angiotensina no prognóstico da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com hipertensão.

2 METODOLOGIA

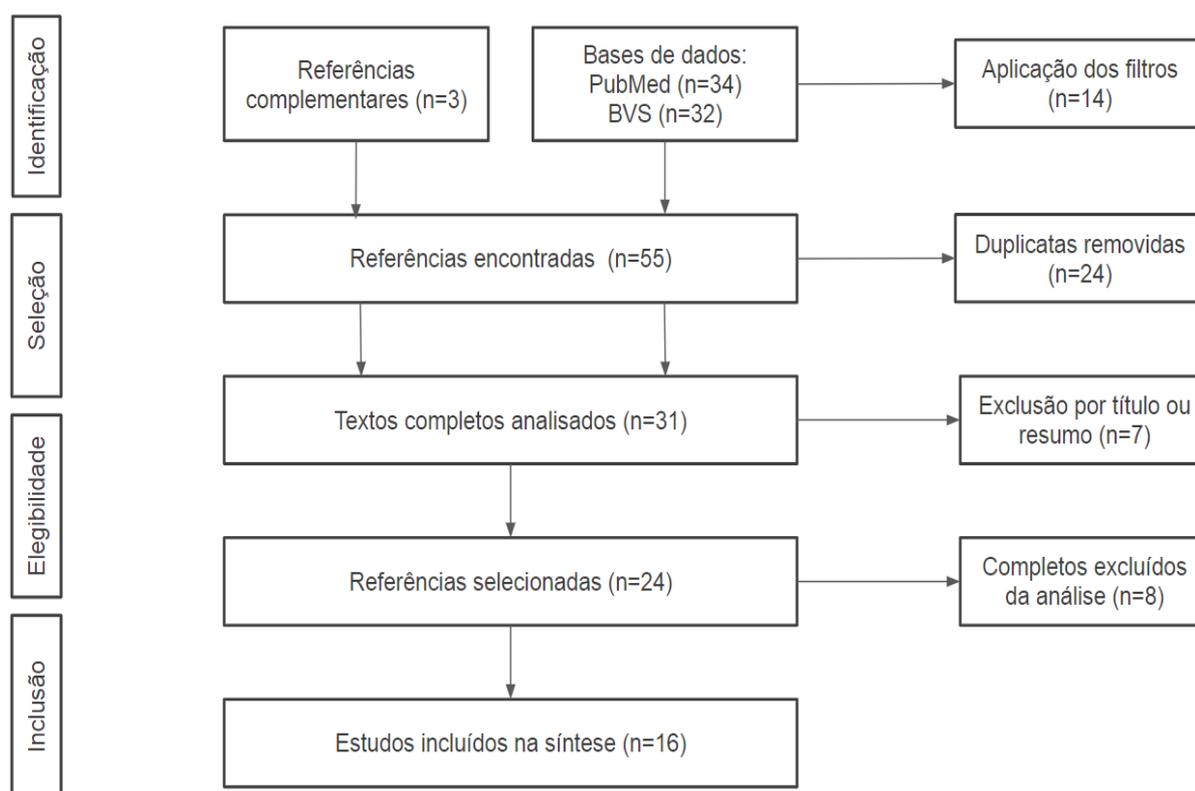
Esta pesquisa é uma revisão de literatura realizada por meio de pesquisas na BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e PubMed. A coleta de dados ocorreu durante o mês de janeiro de 2021, sendo utilizados, para a pesquisa eletrônica, o cruzamento dos descritores

“Renin-Angiotensin System”, *Prognosis, Hypertension* e “Coronavirus Infections”, retirados do DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), tendo sido encontrado um número (“n”) de 66 artigos. Além disso, foram adicionadas três referências complementares, chegando a uma somatória de 69 artigos.

Em seguida, aplicou-se filtros, de forma que foram selecionadas apenas publicações em inglês ou português, com o texto completo disponível, publicados nos últimos dois anos (2020 e 2021), restando um “n” de 55 artigos. Dessa forma, foram removidos os textos presentes nas duas bases de dados, restando somente 32 referências selecionadas para a análise.

Em uma segunda seleção, 7 artigos cujos títulos ou resumos não estavam de acordo com o enfoque da pesquisa foram excluídos, obtendo-se um “n” total de 25 textos que foram lidos na íntegra. Ao fim, após exclusão dos que não eram condizentes com o direcionamento da busca, foram encontradas 16 referências para a construção da seguinte revisão bibliográfica. Para melhor entendimento do percurso da pesquisa, construiu-se um fluxograma evidenciando as principais etapas do estudo (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma ilustrando a estratégia de busca utilizada para encontrar as referências utilizadas.



Fonte: Dados primários.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para amostra final, obtiveram-se um total de 16 trabalhos a serem analisados. Para discutir os resultados, optou-se por expor em categorias conceituais referentes ao tema da pesquisa.

3.1 Fisiologia do Sistema Renina-Angiotensina

O sistema renina-angiotensina (SRA) é responsável por regular a pressão arterial, processos inflamatórios e fibróticos, dentre outros (DALAN *et al.*, 2020; PORTH *et al.*, 2016; SPARKS *et al.*, 2020). No início desse sistema, o substrato conhecido como angiotensinogênio é clivado pela renina, resultando em um peptídeo inativo: a angiotensina I, que é então convertida em angiotensina II pela ECA, encontrada principalmente no endotélio dos vasos pulmonares (DALAN *et al.*, 2020; PORTH *et al.*, 2016). Quando a angiotensina II se liga aos receptores ATR1, ela atua como um vasoconstritor, principalmente nas arteríolas e veias de menor raio, aumentando a pressão arterial (DALAN *et al.*, 2020; PORTH *et al.*, 2016).

A ECA2, por sua vez, é uma protease abundantemente exposta na superfície apical das células alveolares do tipo 2 e enterócitos, mas também é encontrada no endotélio de vasos menores, no coração, rins e nas adrenais (DALAN *et al.*, 2020). Essa enzima é homóloga a ECA, porém atua de forma contrária, diminuindo a pressão arterial. Ou seja, ela desempenha ação vasodilatadora, anti-inflamatória, anti-fibrótica e anti-oxidativa ao converter a angiotensina II em angiotensina-(1-7) que, por sua vez, se liga ao receptor Mas (DALAN *et al.*, 2020; MAJEED *et al.*, 2020; SPARKS *et al.*, 2020).

3.2 Relação do Sistema Renina-Angiotensina e do prognóstico de pacientes infectados com COVID-19

Existem diversos fatores que estão sendo estudados como estando relacionados à evolução de pacientes com COVID-19 para o pior prognóstico, tais como algumas doenças crônicas, como hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doença respiratória obstrutiva crônica, doença renal crônica, dentre outros (LACCARINO *et al.*, 2020 apud EMA-MI *et al.*, 2020). No entanto, apesar de já existirem diversos estudos sobre o tema, ainda há variáveis que não foram isoladas na avaliação desses fatores de risco, tais como idade, sexo, etnia, eficiência pulmonar basal, tratamentos concomitantes e a presença de outras comorbidades (GEMMATI; TISATO, 2020). Tal cenário dificulta a delimitação do verdadeiro impacto de cada um dos fatores, já que o efeito individual pode estar sendo mascarado pela presença de mais de uma variável.

Nesse contexto, vale ressaltar que identificar os principais fatores de risco relacionados à evolução do quadro do paciente para o pior prognóstico é fundamental, já que possibilita o manejo correto desde o início da doença.

Além dos citados anteriormente, é importante salientar a influência exercida pela genética do infectado, tanto influenciando a contaminação, quanto a progressão do quadro clínico (GEMMATI; TISATO, 2020). Afinal, apesar de ainda não ter sido identificada nenhuma

variedade da ECA2 resistente a entrada do SARS-CoV-2 nas células, a relação dessa com a progressão da doença já foi estabelecida por meio de diversos estudos ao longo do mundo, identificando a ECA2 como sendo a principal porta de entrada do vírus nas células humanas (GEMMATI; TISATO, 2020).

Atualmente, são conduzidos estudos para compreender a possível influência do SRA na manifestação dos sintomas da COVID-19 em cada sistema do corpo humano. Nos pulmões, sabe-se que o epitélio alveolar e o endotélio capilar apresenta ECA2, o que possibilita a infecção nessas regiões; no sistema imune, foi observado que, em pacientes hipertensos, os macrófagos apresentam ECA2, que, por sua vez, suprime a ação pró-inflamatória da angiotensina-II; já no sistema vascular, apesar de ainda não ter sido comprovado, acredita-se que o SARS-CoV-2 possa infectar células endoteliais, já que essas células possuem ECA2 responsáveis por regular o tônus e o funcionamento da vascularização; no coração, a presença de ECA2 em grande quantidade é uma importante resposta citoprotetora, que reduz a chance de ocorrer uma cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva, o que explica porque cerca de 25% dos pacientes infectados com COVID-19 hospitalizados desenvolvem uma síndrome cardíaca aguda (SPARKS *et al.*, 2020).

Além disso, é importante ressaltar que pacientes com doenças cardiovasculares enfrentam um grande risco frente ao COVID-19 e possuem maior risco de desenvolver uma pneumonia, uma vez que, como foi dito anteriormente, a ECA2 é expressa no sistema cardiovascular. (MAJEED *et al.*, 2020)

3.3 Uso dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e dos bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA) em pacientes hipertensos

Alguns pacientes com hipertensão crônica fazem uso de medicações que atuam no sistema renina-angiotensina (SRA), inibindo a via de aumento da pressão arterial por meio dos inibidores da ECA (IECA) ou dos bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), uma vez que, nessas pessoas, a atividade da ECA é intensa e a ECA2 sofre uma *downregulation* (DALAN *et al.*, 2020). Portanto, ao inibir a via da ECA, a expressão da ECA2 aumenta, possibilitando que a resistência vascular periférica diminua e a pressão abaixe, sendo importante para prevenir complicações cardiovasculares (PRANATA *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020).

A diferença entre os dois fármacos é que os inibidores da ECA reduzem a formação da angiotensina II a partir da angiotensina I e aumentam a concentração de bradicinina. Os BRAs, por sua vez, bloqueiam os receptores AT1 da angiotensina II e estimulam vasodilatação por meio dos receptores AT2, sem aumentar a bradicinina, uma vez que ocorre aumento de concentração de angiotensina II.

Ademais, vale mencionar que, após o anúncio de que o SARS-CoV-2 contamina as células se ligando a ECA2, muitos especialistas se questionaram sobre a segurança do uso contínuo da IECA/BRA como drogas hipertensivas (ZHOU *et al.*, 2020). Dessa forma, durante a leitura dos artigos, foi possível observar que muitas pesquisas tiveram como objetivo analisar o uso desses medicamentos, que atuam no SRA, e como eles podem afetar o

prognóstico do paciente hipertenso com COVID-19.

3.4 A influência da terapia antihipertensiva por meio da IECA/BRA na evolução do quadro clínico de pacientes contaminados com o SARS-CoV-2

Ao analisar os artigos encontrados com a estratégia de busca, foi observado que grande parte dos estudos sobre o assunto foram realizados com uma amostra muito pequena, o que dificulta a validação do que foi encontrado ou até mesmo resulta em uma não obtenção de um resultado estatisticamente significativo.

Nesse sentido, vale destacar um estudo retrospectivo de centro único conduzido em Xangai com 27 pacientes hipertensos contaminados com COVID-19, que avaliou a diferença da evolução de 14 indivíduos tratados com inibidores do sistema renina-angiotensina (ISRA) e de 13 sem o uso de ISRA. (CUI *et al.*, 2020) E, após o acompanhamento da estadia desses pacientes, não foi encontrada nenhuma diferença significativa entre a evolução do quadro das duas populações, o que indica ser seguro a utilização de ISRA para o tratamento de hipertensão mesmo em indivíduos contaminados pelo SARS-CoV. (CUI *et al.*, 2020) No entanto, como o estudo foi feito com uma amostra muito reduzida, são necessárias mais pesquisas sobre o tema para verificar a veracidade do resultado obtido.

Da mesma forma, um estudo observacional, de corte transversal e multicêntrico, envolveu 26 hospitais de 13 diferentes regiões na Itália e incluiu 1591 pacientes com o objetivo de explorar a influência da hipertensão e seu tratamento, além de outras comorbidades, na COVID-19. Uma das conclusões, relacionada com uso de terapia antihipertensiva atuando no SRA, foi a de que inibidores da ECA e bloqueadores dos receptores de angiotensina não têm contribuição significativa na causa de morte em pacientes contaminados pelo SARS-CoV-2. (IACCARINO *et al.*, 2020)

Outro estudo, realizado na China, envolveu 110 pacientes com COVID-19, sendo que apenas 36 possuíam hipertensão, analisou o uso de medicamentos inibidores do sistema renina-angiotensina e suas influências no prognóstico da doença. A conclusão foi que o uso dos medicamentos não interfere no prognóstico, mostrando que, apesar da relação entre o vírus e a ECA2, medicamentos que aumentem sua expressão não exercem influência na evolução da COVID-19. (ZHOU *et al.*, 2020) Entretanto, a amostra foi muito pequena e os autores deixaram claro que mais estudos são necessários para confirmar essa conclusão.

Não obstante, um estudo unicêntrico e retrospectivo realizado em Wuhan, China, que envolveu 996 pacientes com COVID-19, sendo 282 com hipertensão, trouxe resultados diferentes. Os pacientes hipertensos, ao se contaminarem pelo SARS-CoV-2, tiveram uma inflamação mais severa, com uma maior depleção de células CD8 e danificação de órgãos (PAN *et al.*, 2020). Entretanto, os pacientes com hipertensão que tinham um histórico de uso de inibidores da ECA e de BRAs, apresentaram um melhor prognóstico em comparação aos pacientes hipertensos que utilizam outras drogas (PAN *et al.*, 2020). Tal afirmativa vai ao encontro de estudos que demonstraram que essas drogas inibidoras do SRA exercem um papel protetivo nas doenças pulmonares (TAN *et al.*, 2018, apud PAN *et al.*, 2020). Porém, é importante ressaltar que a amostra de pacientes do estudo foi reduzida e mais estudos são necessários para uma evidência consolidada.

Nessa linha de pesquisa, outros estudos também não só mostraram a ausência de impactos negativos com a utilização de ISRA, mas sim, apresentaram efeitos positivos como resultado do uso deles.

Um desses, foi um estudo de coorte observacional de centro único conduzido com 545 pacientes hipertensos admitidos em um setor de emergência (NEGREIRA-CAAMAÑO, 2020). Nele, foi encontrado que a utilização de IECA ou BRA não resulta em maior risco de morte ou de complicações, podendo até mesmo estarem associados com um melhor prognóstico. (NEGREIRA-CAAMAÑO, 2020)

Outro estudo realizado, foi um retrospectivo de centro único conduzido com 1182 pacientes internados por COVID-19, que sabidamente utilizavam ISRA para controlar a hipertensão. (CHEN *et al.*, 2020) Como resultado, foi encontrado que a utilização dessas substâncias no ambiente pré-hospitalar exercia um efeito protetor, reduzindo a mortalidade, fato esse que foi apontado pelo artigo como sendo devido a redução da resposta inflamatória (CHEN *et al.*, 2020)

Além de estudos retrospectivos e observacionais, é válido salientar a importância de metanálises, responsáveis pela junção e sistematização das diferentes pesquisas realizadas sobre os efeitos do uso pré-hospitalar de inibidores do sistema renina-angiotensina em pacientes hipertensos contaminados com o SARS-CoV.

A exemplo, uma metanálise realizada por pesquisadores da Indonésia buscou investigar a associação entre a administração de IECA/BRA e os resultados de pacientes hipertensos com COVID-19. Após analisar 7410 pacientes de 15 diferentes estudos, percebeu-se que o uso dos BRAs, especificamente, está associado com uma menor mortalidade. (PRANATA *et al.*, 2020) Entretanto, a administração de inibidores do sistema renina-angiotensina, de modo geral, não reduzem a mortalidade e severidade da doença, sendo necessários mais estudos para se obter uma conclusão definitiva (PRANATA *et al.*, 2020)

Uma outra metanálise e revisão sistemática feita a partir da consulta em cinco bases de dados diferentes também chegou a conclusão do efeito benéfico dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Afinal, comprovou-se que os indivíduos que fazem a utilização desses apresentam menos 35% de chance de ir a óbito por COVID-19 do que aqueles que não tomam esses inibidores (SSENTONGO *et al.*, 2020).

Diante desse cenário, o Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Nefrologia, em concordância com outras sociedades, nacionais e internacionais, recomenda a manutenção desses medicamentos, uma vez que, existem argumentos contra e a favor de sua utilização pelos hipertensos contaminados pelo SARS-CoV-2 (RODRIGUES, 2020)

4 CONCLUSÃO

Concluiu-se, então, através da pesquisa que o sistema renina-angiotensina (SRA) pode exercer influência no prognóstico da COVID-19 em pacientes hipertensos, principalmente devido à relação do vírus com a ECA2, que a utiliza para adentrar nas células do organismo humano. Dessa forma, existe uma preocupação de especialistas em relação ao uso dos medicamentos que interferem no SRA, uma vez que os fármacos inibidores da enzima

conversora de angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina aumentam a expressão da ECA2.

Entretanto, não existe uma resposta definitiva para o uso desses medicamentos, visto que grande parte dos estudos possuem resultados inconclusivos devido a baixa significância estatística. No entanto, vale salientar que não há nenhum estudo que ateste o risco da utilização desses fármacos, somente seus benefícios, sendo, então, não recomendada a interrupção do tratamento com esses medicamentos.

Dessa forma, é verídico afirmar que o objetivo geral proposto de verificar a influência do sistema renina-angiotensina no prognóstico da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com hipertensão foi alcançado. Tal afirmação é possível tendo em vista que, por meio da pesquisa, foi exequível estabelecer que pacientes em tratamento de hipertensão, por esse inibir a via da ECA com o fito de diminuir a resistência vascular e a pressão, têm um aumento da expressão da ECA2, que é justamente a via de entrada do vírus. Outro ponto importante de ser salientado ainda é o fato de que o sistema cardiovascular é rico de receptores ECA2, o que reforça a importância da discussão sobre a correlação dos impactos do vírus emergente com uma das doenças mais prevalentes em todo o mundo, a hipertensão arterial.

Contudo, apesar de atingir o objetivo proposto, o presente estudo não foi capaz de, através da coleta de dados, estabelecer os verdadeiros impactos do uso de medicamentos que interferem no SRA no prognóstico de pacientes contaminados pelo SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

CHEN C. et al. Mortality and Pre-Hospitalization use of Renin-Angiotensin System Inhibitors in Hypertensive COVID-19 Patients. **Journal of the American Heart Association**, [s. l.] v. 9, n. 21, e017736 Nov. 2020 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7763411/pdf/JAH3-9-e017736.pdf>>. Acesso em 19 jan. 2020.

CUI H. et al. The effects of renin–angiotensin system inhibitors (RASI) in coronavirus disease (COVID-19) with hypertension: A retrospective, single-center trial. **Medicina Clínica**, Barcelona, v. 155, n. 7, p. 295-298, Out. 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775320303626?via%3Dihub>>. Acesso em 19 jan. 2020.

DALAN R. et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? **Hormone and Metabolic Research**, [s. l.] v. 52, n. 5, p. 257-263, Mai. 2020. Disponível: <<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1155-0501>> Acesso em 19 jan. 2021.

GEMMATI D.; TISATO V. Genetic Hypothesis and Pharmacogenetics Side of Renin-Angiotensin-System in COVID-19. **Genes**, Basel, v. 11, n. 9, p. 1044, Set. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4425/11/9/1044/htm>>. Acesso em 19 jan. 2020.

IACCARINO G. Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. **Hypertension**, [s. l.], v. 76, n. 2, p. 366-372, Ago. 2020. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPER->

TENSIONAHA.120.15324> Acesso em: 19 jan. 2021.

MAJEED J., AJMERA P., GOYAL R. K. Delineating clinical characteristics and comorbidities among 206 COVID-19 deceased patients in India: Emerging significance of renin angiotensin system derangement. **Diabetes Research and Clinical Practice**, [s. l.], v. 167, Set. 2020. Disponível em: <[https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(20\)-30601-X/fulltext](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(20)-30601-X/fulltext)>. Acesso em 15 jan. 2021.

NEGREIRA-CAAMAÑO M. et al.. Impact of Treatment with Renin–Angiotensin System Inhibitors on Clinical Outcomes in Hypertensive Patients Hospitalized with COVID-19. High blood pressure & cardiovascular prevention : **The Official Journal of the Italian Society of Hypertension**, [s. l.], v. 27, n. 6, p. 561-568, Dez. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7501502/>>. Acesso em 19 jan. 2020.

PAN, W. Clinical Features of COVID-19 in Patients With Essential Hypertension and the Impacts of Renin-angiotensin-aldosterone System Inhibitors on the Prognosis of COVID-19 Patients. **Hypertension**, [s. l.], v. 76, n. 3, p. 732-741, Set. 2020. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15289>> Acesso em 19 jan. 2021.

PORTH et al. **Fisiopatologia**. 9 ed. Rio de Janeiro, RJ: Guanabara Koogan, 2016.

PRANATA R. et al. The use of renin angiotensin system inhibitor on mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 983-990, Set. 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1871402120302162?via%3Dihub>>. Acesso em 17 jan. 2021.

RODRIGUES, C. I. S. Position Paper of the Department of Hypertension of the Brazilian Society of Nephrology: Use of renin-angiotensin system blockers during the course of Covid-19 infection. **Brazilian Journal of Nephrology**, [s. l.], v. 2, n. 42, p. 47-48, Ago. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&nrm=iso&lng=pt&tlng=pt&pid=S0101-28002020000500047>. Acesso em 18 jan. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s. l.], v. 95, n. 1, p. 1-51. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/consenso/2010/Diretriz_hipertensao_associados.pdf> Acesso em 3 fev. 2021.

SPARKS M. A. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, COVID-19, and the Renin-Angiotensin System: Pressing Needs and Best Research Practices. **Hypertension**, [s. l.], v. 76, p. 1350–1367, Nov. 2020. Disponível em: <<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15948>>. Acesso em 19 jan. 2020.

SSENTONGO A. E. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and the risk of

mortality in patients with hypertension hospitalised for COVID-19: systematic review and meta-analysis. **Open Heart**; [s. l.], v. 7, n. 2, e001353, Nov. 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646321/>>. Acesso em 19 jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global status report on noncommunicable diseases 2010. **Genebra: World Health Organization**, 2011. Disponível em: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/> Acesso em 3 fev. 2020.

ZHOU X., ZHU J., XU T. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with hypertension on renin-angiotensin system inhibitors. **Clinical and Experimental Hypertension**, [s. l.], v. 7, n. 42, p. 656-660, Out. 2020. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10641963.2020.1764018>>. Acesso em 18 jan. 2020.