REVISÃO

O papel dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos antagonistas dos receptores de angiotensina em pacientes com Covid-19: uma revisão narrativa

The role of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Antagonists in patients with Covid-19: a narrative review

Kathleen ASTURIAN[1] 0000-0003-3433-0385

RESUMO

O objetivo deste trabalho é reunir e discutir os principais achados científicos, opiniões de especialistas e considerações de comunidades médicas a respeito da continuação do tratamento de pacientes hipertensos diagnosticados com Covid-19 em uso de anti--hipertensivos. Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, restringida a publicações até abril de 2020, utilizando as bases de dados Medline e Embase e consulta a quatro sociedades científicas de Cardiologia. Um total de 93 publicações foram encontradas nas bases de dados consultadas, e, destas, nove publicações foram elegíveis para análise, sendo que seis publicações se mostraram favoráveis à continuação do tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas dos receptores de angiotensina, o que foi ao encontro das recomendações das sociedades de Cardiologia; outras três publicações sugeriram que essas classes de anti-hipertensivos podem aumentar a gravidade da infecção. A continuação do tratamento com anti-hipertensivos durante a pandemia de coronavírus ou após o diagnóstico da infecção apresenta um paradoxo

[1] Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Hospital São Lucas, Residência Uni e Multiprofissional Apoio Diagnóstico e Terapêutico. Av. Ipiranga, n. 6690, Jardim Botânico, 90619-900, Porto Alegre, RS, Brasil. Correspondência para/*Correspondence to*: K. ASTURIAN. *E-mail*: <asturiank@gmail.com>.

Como citar este artigo/*How to cite this article*

Asturian K. O papel dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos antagonistas dos receptores de angiotensina em pacientes com Covid-19: uma revisão narrativa. Rev Ciênc Med. 2021;30:e215035. https://doi.org/10.24220/2318-0897v30e2021a5035

https://doi.org/10.24220/2318-0897v30e2021a5035

entre o potencial aumento da patogenicidade viral e a proteção pulmonar conferida pelo equilíbrio do sistema renina-angiotensina.

Palavras-chave: Anti-hipertensivos. Hipertensão. Infecções por coronavirus. Inibidores da enzima conversora de angiotensina. Sistema renina-angiotensina. Vírus da sars.

ABSTRACT

The objective of this work is to gather and discuss the main scientific findings, opinions and specialists in medical communities and respect for the continuation of treatment with antihypertensive drugs in hypertensive patients diagnosed with Covid-19. This is a narrative review of the literature, restricted to publications until April 2020, using Medline and Embase as a database and consulting four scientific societies of cardiology. A total of 93 publications were found in the databases consulted and of these, 9 publications were eligible for analysis, with six publications being considered favorable for the continuation of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor antagonists angiotensin, which met the decisions of cardiology societies; three other publications suggested that these classes of antihypertensives may increase the severity of the infection. The continuation of treatment with antihypertensive drugs during a coronavirus pandemic or after the diagnosis of infection presents a paradox between the potential increase in viral pathogenicity and the pulmonary protection provided by the balance of the renin-angiotensin system.

Keywords: *Antihypertensive agents. Hypertension. Coronavirus infections. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. Renin-angiotensin system. Sars virus.*

INTRODUÇÃO

Uma pneumonia de origem desconhecida detectada em Wuhan, na China, em 31 de dezembro de 2019 foi notificada pela primeira vez ao escritório da Organização Mundial de Saúde (OMS) no território chinês. Em janeiro de 2020, o surto de Covid-19 (*Coronavirus Disease* 2019) foi declarado como emergência de saúde pública de interesse internacional, e, em março, a OMS anunciou a evolução para pandemia [1].

O *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), responsável pela Covid-19, é um betacoronavírus com ácido ribonucleico envelopado identificado pela primeira vez por sequenciamento genético de alto rendimento [2]. Uma proteína de pico, *spike protein*, ancorada no envelope viral medeia a entrada do vírus nas células hospedeiras, ligando-se ao receptor hospedeiro e depois fundindo-se à membrana. Um domínio definido de ligação ao receptor do pico de SARS-CoV reconhece especificamente a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) que é expressa pelas células epiteliais do pulmão, intestino, rim e vasos sanguíneos, e, assim, o vírus infecta a célula humana [3].

O Sistema Renina-Angiotensina (SRA) tem um papel importante na manutenção da pressão arterial, bem como na homeostase de fluidos corporais e eletrólitos [4]. A Enzima Conversora de Angiotensina (ECA) e seu homólogo íntimo ECA2 desempenham duas funções fisiológicas opostas. A ECA cliva a angiotensina I para gerar angiotensina II, o peptídeo que se liga e ativa o Receptor de Angiotensina I (AT1R) para contrair os vasos sanguíneos, elevando, desse modo, a pressão sanguínea. Já a ECA2 inativa a angiotensina II enquanto gera a angiotensina (1-7), um heptapeptídeo com uma função vasodilatadora potente que serve como regulador negativo do SRA [5].

Comorbidades como diabetes *mellitus*, hipertensão arterial e doença cardiovascular, assim como idade avançada, são fatores de risco para Covid-19 [6]. A partir desses fatores, surgiram considerações a respeito

de um possível efeito prejudicial do uso dos Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e dos Antagonistas do Receptor de Angiotensina (ARA), além de outros medicamentos que aumentam a expressão de ECA2, como anti-inflamatórios não esteroidais e antidiabéticos. A hipótese surge com base na consideração de que há uma expressão maior de ECA2 em pacientes tratados com IECA e ARA e que o aumento dessa expressão potencializaria riscos de desenvolvimento grave ou fatal de Covid-19 [7].

O objetivo deste estudo é reunir e discutir os principais achados científicos, opiniões de especialistas e considerações de comunidades médicas até o momento sobre o uso de medicamentos anti-hipertensivos em pacientes hipertensos com diagnóstico de Covid-19.

MÉTODOS

Realizou-se uma revisão narrativa através do levantamento bibliográfico nas bases de dados Medline e Embase de publicações realizadas até abril de 2020 utilizando como palavras-chaves (MesH *terms*) "A*ngiotensin-Converting Enzyme Inhibitors*" OR "*Angiotensin II Receptor Blockers*" AND "*SARS Virus*", seguidos da busca de quatro fármacos representantes de cada classe farmacológica, sendo, entre os IECA, enalapril, captopril, ramipril e lisinopril, e, entre os ARA, losartana, candersartana, telmisartana e olmesartana.

Foram critérios de elegibilidade: estudos primários, estudos observacionais, séries de casos, revisões (de qualquer tipo) e opiniões de especialistas, nos idiomas inglês, português e espanhol. O desfecho incluído foi a utilização prévia de anti-hipertensivos em pacientes com diagnóstico de Covid-19 e a continuidade do tratamento após detecção. Foram critérios de exclusão: estudos *in vitro*, estudos que avaliavam lesões pulmonares e miocárdicas sem relação com o uso de anti-hipertensivos e estudos utilizando tratamentos da medicina tradicional chinesa. Títulos e resumos foram avaliados, e a leitura na íntegra foi efetuada quando havia dúvida sobre os desfechos examinados nos estudos.

Realizou-se uma busca nas sociedades científicas brasileira, americana, canadense e europeia de Cardiologia a fim de esclarecer o posicionamento dessas entidades acerca da continuação da terapia com IECA e ARA em pacientes hipertensos diagnosticados com coronavírus.

RESULTADOS

Foi encontrado um total de 93 artigos, dos quais foram removidas as duplicatas, sendo então aplicados os critérios de inclusão e exclusão por meio da leitura de títulos, resumos e texto na íntegra. Foram selecionadas para análise nove publicações, sendo dois estudos retrospectivos, uma série de casos, uma revisão e cinco comentários de especialistas/opiniões. As análises extraídas de cada publicação estão descritas e sumarizadas com maiores detalhes no Quadro 1.

Fang *et al*. [7] levantaram a hipótese de que pacientes hipertensos em uso de IECA e ARA, assim como pacientes portadores de diabetes *mellitus*, estariam mais suscetíveis à infecção por Covid-19 e com maior risco de desenvolvimento grave ou fatal da doença por apresentarem níveis elevados da expressão de ECA2, enzima na qual o SARS-CoV-2 entra na célula humana. Os autores citam que, se a hipótese estiver correta, há um conflito entre o potencial efeito protetor e anti-inflamatório da enzima no tecido pulmonar. Este é o estudo relacionado à recente discussão sobre o papel da ECA na patologia da Covid-19 e é o documento utilizado pela Organização Mundial de Saúde para sugerir a interrupção do ibuprofeno, medicamento também citado no documento como um fármaco que aumenta a expressão da enzima. Nessa publicação, os autores sugerem que pacientes em uso de IECA e ARA sejam monitorados e que não há evidências de que outros

https://doi.org/10.24220/2318-0897v30e2021a5035

Quadro 1 – Descrição dos artigos selecionados nas bases de dados Embase e Medline.

Autores	Título do Artigo	Considerações/Temática	Periódico	Ano
Fang *et al*. [7]	Are patients with hypertension and diabetes *mellitus* at increased risk for Covid-19 infection?	Sugerir que pacientes com comorbidades tratados com IECA ou ARA correm maior risco de infecção grave por COVID-19.	The Lancet Respiratory Medicine	2020
Diaz JH. [8]	Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe Covid-19	Sugerir que pacientes tratados com IECA e ARA têm maior risco de agravamento de infecções por SARS-CoV-2.	Journal of Travel Medicine	2020
Aronson JK, Ferner R. [9]	Drugs and the renin-angiotensin system in Covid-19	Sugerir recomendações pragmáticas em relação ao tratamento com anti-hipertensivos.	British Medical Journal	2020
Gurwitz D. [10]	Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics	Sugerir utilizar ARA como terapêutica provisória para redução da agressividade e da mortalidade por infecções pelo SARS-CoV-2.	Drug Development Research	2020
Liu *et al.* [11]	Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury	Avaliar características clínicas e laboratoriais de 12 pacientes admitidos com Covid-19 em um hospital da China.	Science China Life Sciences	2020
Feng *et al.* [12]	Covid-19 with different severity: a multi-center study of clinical features	Comparar diferenças clínicas entre 3 grupos de pacientes (moderado, severo e crítico) em relação à idade, comorbidades, uso prévio de anti-hipertensivos, exames laboratoriais, terapia medicamentosa e tomografia computadorizada.	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	2020
Meng *et al.* [13]	Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of Covid-19 patients with hypertension	Avaliar a capacidade dos inibidores do sistema renina-angiotensina de proteger contra Covid-19 em pacientes com hipertensão.	Emerging Microbes & Infections	2020
Danser *et al*. [14]	Renin-Angiotensin system blockers and the Covid-19 pandemic	Discutir o conceito de que o tratamento com bloqueadores do SRA pode aumentar o risco de desenvolver quadro grave por Covid-19.	Journal of the American Heart Association	2020
Fedson DS *et al*. [15]	Hiding in plain sight: an approach to treating patients with severe Covid-19 infection	Sugerir que o tratamento combinado de ARA e estatinas possa acelerar o retorno à homeostase, permitindo que pacientes se recuperem por conta própria.	American Society for Microbiology	2020

Note: ARA: Antagonistas do Receptor de Angiotensina II; Covid-19: *Coronavirus* disease 2019; IECA: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*-2; SRA: Sistema Renina-Angiotensina.

anti-hipertensivos, como os bloqueadores de canais de cálcio, aumentem a expressão de ECA2, sendo eles uma alternativa terapêutica para esses pacientes.

Diaz [8] postula que pacientes tratados com IECA e ARA terão um número aumentado de ECA2 nos pulmões disponível para a ligação com o vírus e que isso eleva o risco de resultados graves da doença devido a infecções por SARS-CoV-2. O autor explica seu ponto de vista com base em estudos chineses que mostraram que pacientes graves infectados com o novo coronavírus tinham comorbidades como hipertensão e doença cardiovascular, para as quais esses anti-hipertensivos são frequentemente utilizados.

Aronson e Ferner [9] escreveram um editorial indicando recomendações pragmáticas no manejo de pacientes hipertensos em uso de IECA/ARA enquanto não houver evidências sólidas disponíveis sobre o potencial efeito benéfico ou prejudicial dos anti-hipertensivos frente à infecção por coronavírus. O editorial sugere, por exemplo, que quadros de hipertensão leve ou bem controlada devem manter tratamento usual e, se positivarem para Covid-19, pausar tratamento com IECA/ARA, substituindo-os. Em contrapartida, Gurwitz [10] aconselha utilizar ARA como terapêutica provisória para redução da agressividade de infecções por SARS-CoV-2 e propõe uma direção de pesquisa baseada na modelagem de dados de registros clínicos de pacientes.

Liu *et al*. [11] foram responsáveis por descrever as características clínicas e laboratoriais de uma série de 12 pacientes infectados por Covid-19 e admitidos em um hospital da China. Dos 12 pacientes estudados, 50%

apresentavam comorbidades, sendo a mais comum hipertensão, compreendendo 25% dos pacientes. Os autores mediram o nível plasmático de Angiotensina II (Ang II) no grupo de pacientes infectados e o compararam com os de pessoas saudáveis, e os níveis de Ang II foram significativamente maiores nos pacientes com Covid-19 (p<0,001). Além disso, os níveis de Ang II nos pacientes infectados foram fortemente associados à carga viral e à lesão pulmonar, sugerindo que o desequilíbrio do sistema renina-angiotensina nos pacientes foi causado pela infecção viral e que medicamentos como os IECA e ARA, que equilibram o sistema renina-angiotensina, poderiam ser utilizados para tratar pacientes infectados com Covid-19.

Um estudo retrospectivo multicêntrico avaliou 476 pacientes diagnosticados com Covid-19, divididos em 3 grupos – moderado (n=352), severo (n=54) e crítico (n=70) [12]. Nesses grupos, foram comparadas diferenças clínicas em relação a idade, comorbidades, uso prévio de anti-hipertensivos, exames laboratoriais, terapia medicamentosa e tomografia computadorizada. O grupo crítico apresentou maior número de comorbidades em relação ao grupo moderado (p<0,05), sendo evidenciada a hipertensão como patologia de maior prevalência no grupo crítico em comparação com o grupo moderado (p<0,05). Entretanto, o grupo moderado revelou porcentagem maior de pacientes sob uso de IECA e ARA.

No estudo retrospectivo de Meng *et al*. [13], foi avaliada a capacidade dos inibidores do sistema renina--angiotensina de proteger contra Covid-19 em 42 pacientes com hipertensão. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Grupo IECA/ARA (n=17) e grupo Não IECA/ARA (n=25), que utilizava outra classe de anti-hipertensivo. O estudo mostrou que pacientes do grupo IECA/ARA demoravam mais para receber alta hospitalar e que a porcentagem de casos graves foi superior ao outro grupo, mas essa diferença não foi significativa devido ao pequeno número de casos. Os autores também examinaram os resultados laboratoriais de dosagem de Interleucina 6 (IL-6), proteína C-Reativa, contagem de células T (CD3, CD4, CD8) e carga viral. Houve uma tendência a níveis mais baixos de IL-6 em pacientes do grupo IECA/ARA, porém não houve diferença entre os grupos em relação à proteína C-Reativa. O grupo IECA/ARA apresentou contagem de células T CD3 e CD8 maior no sangue periférico (p=0,02 e p=0,01, respectivamente) e redução da carga viral (p=0,03) em comparação com o grupo que utilizava outros anti-hipertensivos.

Danser *et al.* [14], em sua revisão de literatura, se propuseram a discutir o conceito de que o tratamento com antagonistas do sistema renina-angiotensina pode ser prejudicial para pacientes com hipertensão. Os autores salientam que há diferenças entre a ECA e a ECA2 e que, portanto, qualquer efeito dos IECA na atividade da ECA2 deve ser indireto e é improvável que tenha qualquer ligação com o SARS-CoV-2. Fedson *et al.* [15] descreveram estudos que utilizaram ARA e estatinas em pacientes com Ebola, resultando no aumento da atividade de ECA2, e que níveis mais altos da enzima estão associados a uma redução da gravidade das síndromes respiratórias.

Quatro sociedades médicas de Cardiologia foram consultadas através dos seus *websites*: Sociedade Brasileira de Cardiologia, *American College of Cardiology, Canadian Cardiovascular Society* e *European Society of Cardiology*. Até o momento de realização desta pesquisa, todas as sociedades se posicionaram a favor da manutenção dos tratamentos habituais a pacientes hipertensos, enfatizando que são fracas as evidências disponíveis em relação ao papel dos anti-hipertensivos na patogenicidade de SARS-CoV-2 [16-19]. A sociedade americana ressalta que as evidências são insuficientes e que a interrupção desses tratamentos pode agravar a doença cardiovascular e renal e, portanto, não deve ser realizada na pendência de mais dados e recomendações [18]. A sociedade canadense vai ao encontro das demais sociedades e enfatiza que a cessação do uso de IECA e ARA em pacientes estáveis pode levar à hipertensão não controlada e ao aumento das hospitalizações por insuficiência cardíaca, sobrecarregando os recursos hospitalares [17].

https://doi.org/10.24220/2318-0897v30e2021a5035

DISCUSSÃO

As evidências científicas foram conflitantes e com alto grau de viés por se tratar de opiniões de especialistas, cartas, editoriais e séries de casos. O que chama a atenção é a dualidade entre as vertentes que defendem que o uso dos anti-hipertensivos é prejudicial por aumentar a patogenicidade do vírus, e, em contrapartida, a vertente que relata que os medicamentos possam servir como um potencial efeito protetor.

Seis publicações [10-15] se mostraram favoráveis à continuação do tratamento com IECA e ARA em pacientes hipertensos diagnosticados com Covid-19. Destas, três estudos citaram o possível uso desses medicamentos como terapêutica provisória para prevenção da agressividade e mortalidade de infecção por SARS-CoV-2, relacionada ao potencial efeito protetor pulmonar [10,11,15]. A essa discussão, inclui-se um estudo de 2005, em modelo animal, no qual pesquisadores relatam que a ECA2 é capaz de proteger camundongos de lesão pulmonar aguda grave induzida. Os autores também descrevem que outros componentes do SRA, incluindo ECA, Ang II e receptores da Angiotensina II tipo 1a (AT1a), promovem a patogênese da doença, induzindo a edemas pulmonares e prejudicando a função pulmonar [4].

Os estudos que envolveram humanos não foram conclusivos, principalmente pelo fato de haver um número amostral pequeno da população estudada [11-13]. Outras três publicações – um editorial, uma correspondência e uma carta ao editor – sugerem que comorbidades e o uso de medicamentos que aumentam a expressão de ECA2 podem aumentar a gravidade da infecção [7-9].

A partir dos dados disponíveis, nota-se que muitas são as variáveis que podem influenciar na patogenicidade do novo coronavírus e que o equilíbrio do sistema renina-angiotensina está intimamente ligado à infecção por SARS-CoV-2. Os estudos revisados foram inconclusivos, e novas pesquisas precisam ser realizadas a fim de esclarecer as principais dúvidas em relação à continuação da terapia com anti-hipertensivos em pacientes com Covid-19.

Uma estratégia a se adotar é a conciliação medicamentosa no ato da internação de todos os pacientes admitidos com sintomas respiratórios suspeitos. A conciliação medicamentosa é utilizada para corrigir as discrepâncias entre os medicamentos usados de forma domiciliar e durante a internação; além disso, pode atenuar a ocorrência de erros de medicação e falta de adesão ao tratamento [20,21]. No contexto em que vivemos, realizar a conciliação medicamentosa pode ser uma ferramenta farmacêutica útil para caracterizar o perfil terapêutico detalhado de pacientes com Covid-19, relacionando-o com as comorbidades e com a apresentação clínica do quadro de saúde, o que necessitará de acompanhamento de uma equipe multiprofissional.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Residência Apoio Diagnóstico e Terapêutico, ao Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e aos farmacêuticos Olavo José Vicente Neto e Denise Milão, preceptor e tutora, respectivamente, desse programa de residência.

REFERENCES

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Geneva: Organization; 2020 [cited 2020 Apr 13]. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, *et al.* Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395:565-74. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8

3. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Fang L. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. J Virol. 2020;94(7):1-9. https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20

4. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. Nature. 2005;436:112-6. https://doi.org/10.1038/nature03712

5. Santos RAS, Simões AC, Maric C, Silva DMR, Machado RP, Buhr ID, *et al*. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor mas. Proc Nat Acad Sci. 2003;100(14):8258-63. https://doi.org/10.1073/pnas.1432869100

6. Liu Z, Bing X, Zhi XZ. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. Chin J Epidemiol. 2020;41(2):145-51. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003

7. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet. 2020;8(4):1. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8

8. Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. J Travel Med. 2020;27(3):1-2. https://doi.org/10.1093/jtm/taaa041

9. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19 clinical effects are unpredictable, so treatment decisions must be tailored and pragmatic. Br Med J. 2020;369:1-2. https://doi.org/10.1136/bmj.m1313

10. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res. 2020;81:537-40. https://doi.org/10.1002/ddr.21656

11. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, *et al*. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci. 2020;63(3):364-74. https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8

12. Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J, *et al*. COVID-19 with different severity: a multi-center study of clinical features. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(11):1380-8. https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0445OC

13. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, *et al*. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):756-60. https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200

14. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 Pandemic. Hypertension. 2020;75:1382-5. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082

15. Fedson DS, Opal SM, Rordam OM. Hiding in plain sight: an approach to treating patients with severe COVID-19 infection. Am Soc Microbiol. 2020;11(2):1-3. https://doi.org/10.1128/mBio.00398-20

16. Strabelli TMV, Uip DE. COVID-19 e o coração. São Paulo: Sociedade Brasileira de Cardiologia; 2020 [citado 14 abr 2020]. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/abc/2020nahead/0066-782X-abc-20200209.pdf

17. Canadian Cardiovascular Society. COVID-19 and concerns regarding use of ACEi/ARB/ARNi medications for heart failure or hypertension. Ottawa: Society; 2020 [cited 2020 Apr 14]. Available from: https://www.conferenceharvester.com/Uploads/Documents/9006/CCSCHFSstatementregardingCOVID.pdf

18. Oren O, Kopecky SL, Gluckman TJ, Gersh BJ, Blumenthal RS. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): epidemiology, clinical spectrum and implications for the cardiovascular clinician. J Am Coll Cardiol. 2020 [cited 2020 Apr 14]. Available from: https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/04/06/11/08/covid-19-epidemiology-clinical-spectrum-and-implications-for-the-cv-clinician

19. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on hypertension on ACE- inhibitors and angiotensin receptor blockers. Sophia Antipolis: Society; 2020 [cited 2020 Apr 14]. Available from: https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang

20. Santos L, Torriani MS, Barros E. Medicamentos na prática da farmácia clínica. Porto Alegre: Artmed; 2013.

21. Lombardi NF, Eduardo A, Mendes M, Lucchetta RC, Luiza M, Fávero D, *et al.* Análise das discrepâncias encontradas durante a conciliação medicamentosa na admissão de pacientes em unidades de cardiologia: um estudo descritivo. Rev Lat Am Enferm. 2016;24(2760):1-7. https://doi.org/10.1590/1518-8345.0820.2760

Recebido: 21 julho 2020
Versão final: 28 agosto 2020
Aprovado: 11 dezembro 2020