



O uso de inibidores do Sistema Renina-Angiotensina pode aumentar a suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)?

Can the use of Renin-Angiotensin System inhibitors increase the susceptibility to SARS-CoV-2 infection (COVID-19)?

Vinícius Augusto Andrade Freitas¹; Sharlene Lopes Pereira²

RESUMO

Diante do contexto pandêmico da COVID-19, esforços têm sido direcionados ao desenvolvimento de medidas terapêuticas seguras e eficazes no combate à doença. Entretanto, divergências entre as condutas adotadas nesses pacientes tem sido frequentes. Em especial, fármacos inibidores do Sistema Renina-Angiotensina, como os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina e Bloqueadores do Receptor da Angiotensina, são foco de grande discussão. Diversos autores questionam uma possível relação de risco aumentado entre o uso de tais medicações e o desenvolvimento de formas mais graves da doença, ao correlacionar a regulação positiva da Enzima Conversora de Angiotensina 2 induzida por esses fármacos com o fato do SARS-CoV-2 usar essa enzima como receptor celular. Enquanto isso, outros autores defendem que essa modulação atue como fator protetor à gravidade da infecção, levando em consideração a promoção de efeitos vasodpressores, anti-fibróticos e anti-inflamatórios. Dada a alta prevalência do uso desses anti-hipertensivos, a presente revisão analisa o funcionamento do Sistema Renina-Angiotensina; aspectos moleculares do novo coronavírus; e a inibição da Angiotensina 2 no contexto dessa infecção, para discutir qual conduta seria mais adequada no manejo da hipertensão arterial e doenças cardiovasculares, dada a pandemia da COVID-19.

Palavras-chave: Sistema Renina-Angiotensina; Infecções por Coronavírus; Fármacos Cardiovasculares; Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina; Bloqueadores do Receptor Tipo 1 de Angiotensina II.

ABSTRACT

In the face of the pandemic context of the COVID-19, efforts have been directed to the development of safe and effective therapeutic actions in combating the disease. However, divergences between management of these patients have been frequent. Especially, Renin-Angiotensin System inhibitors, as Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers, are the focus of great discussion. Several authors question a possible increased risk relation between the use of that medication and the development of the most severe disease form, when correlating Angiotensin-Converting Enzyme 2 upregulation induced by those drugs with the fact that SARS-CoV-2 uses this enzyme as its cellular receptor. Meanwhile, other authors defend that the referred modulation acts as a protective factor to infection severity, considering the induction of vasodpressor, antifibrotic and anti-inflammatory effects. Given the high prevalence of the use of those antihypertensive drugs, the present review analyses the Renin-Angiotensin System functioning; molecular aspects of the novel coronavirus; and the Angiotensin 2 inhibition in the context of this infection, in order to discuss which conduct would be more appropriate in the management of arterial hypertension and cardiovascular diseases, given the COVID-19 pandemic.

Keywords: Renin-Angiotensin System; Coronavirus Infections; Cardiovascular Agents; Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers.

¹ Faculdade de Medicina & Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF – MG. Brasil.

² Departamento de Farmacologia & Universidade Federal de Juiz de Fora - UFJF – MG. Brasil.

Editor Associado Responsável:

Nestor Barbosa de Andrade

Autor Correspondente:

Sharlene Lopes Pereira

E-mail: sharlene.pereira@yahoo.com.br

Conflito de Interesse:

Não há.

Recebido em: 11/07/2021.

Aprovado em: 21/08/2021.

Data de Publicação: 22/11/2021.

DOI: 10.5935/2238-3182.2021e31211

INTRODUÇÃO

O contexto atual da pandemia pelo novo coronavírus, o SARS-CoV-2 (2019-nCoV), causador da COVID-19, leva à necessidade de pesquisas e ações em saúde, dadas as proporções mundiais já atingidas pela enfermidade, com cerca de 7,4 milhões de casos e mais de 415 mil mortes registradas ao redor do globo até o dia 12 de junho de 2020;¹ além dos relevantes impactos em outros setores da vida humana, como econômicos e sociais.

Nesse cenário, ressalta-se que conhecimentos prévios acerca dessa família de vírus, advindos das epidemias de SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) em 2002/2003 na China e MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) em 2012 no Oriente Médio, tornam-se fundamentais. Os Coronavírus representam uma grande família, dividida em 4 grupos: gama, delta, alfa e beta – sendo SARS-CoV, MERS-CoV e o atual SARS-CoV-2, todos pertencentes ao grupo beta.² Além disso, o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 apresentam 79,5% de similaridade genética, permitindo significativas inferências e comparações.³

O 2019-nCoV apresenta, como material genético, fita simples de RNA positiva e envelopada, que codifica quatro proteínas de membrana: N (*nucleocapsid*), E (*envelope*), M (*membrane*) e S (*spike*), de modo que a proteína S é essencial a adesão do vírus a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2)⁴ (Figura 1). O SARS-CoV-2 necessita primeiramente ligar-se a esta enzima, que é amplamente expressa no organismo humano, com predominância em células epiteliais alveolares (pneumócitos) tipos I e II; enterócitos no intestino delgado; endotélio vascular; e órgãos do sistema imune,⁵ para então adentrar a célula hospedeira e iniciar a replicação viral.⁶

Nesse contexto, podemos relacionar esse vírus com o sistema cardiovascular (SCV). Inicialmente, é importante ressaltar que estudos atuais têm evidenciado a maior

prevalência da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes hipertensos (HT), portadores de diabetes *mellitus* (DM) e doença cardiovascular (DCV).⁷ Uma metanálise de 8 pesquisas chinesas envolvendo 46.248 pacientes indicou essas comorbidades como sendo as mais frequentes: relacionadas a 17; 8 e 5% das infecções, respectivamente.⁸ Além disso, essas mesmas condições também estão associadas ao risco aumentado de desenvolver a forma grave da doença, de modo que enquanto a mortalidade geral situa-se entre 2-4%, este parâmetro é aumentado para 6; 7,3 e 10,5% entre os pacientes com HT, DM e DCV.⁹ Em segundo lugar, a COVID-19 têm mostrado importantes impactos sobre o SCV, especialmente quando há condições clínicas pré-existentes, como arritmias, choque, miocardite aguda, Takotsubo (cardiopatia induzida por estresse) e insuficiência cardíaca, que podem aumentar a morbimortalidade de pacientes infectados.^{8,10}

O levantamento desses dados indicou que os pacientes de alto risco para COVID-19, de modo geral, se encaixam nas indicações preconizadas para uso de inibidores do Sistema Renina-Angiotensina (SRA),¹¹ como Bloqueadores do Receptor de Angiotensina (BRA) e Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA). Assim, tendo em vista a interação do SARS-CoV-2 com o SRA, surgem os seguintes questionamentos: estaria o uso dos referidos fármacos relacionado à maior suscetibilidade à infecção e ao pior prognóstico de evolução da COVID-19? Como proceder? Nesse sentido, podemos encontrar publicações divergentes em relação à continuação dos inibidores do SRA em portadores dessa infecção. Nesse contexto, a presente revisão tem como objetivo analisar o conhecimento produzido acerca do tema, levantando os dados existentes para inferir o que seria mais adequado, visando minimizar divergências entre os profissionais.

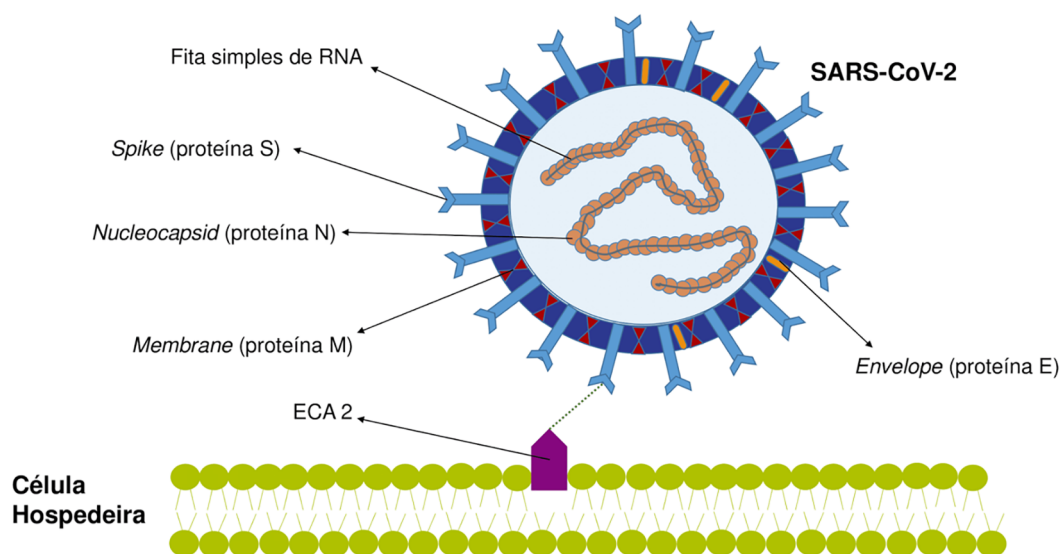


Figura 1. Representação esquemática do SARS-Cov-2, com seu material genético e proteínas de membrana. Interação da proteína S viral com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA 2), expressa na membrana da célula hospedeira.

REVISÃO DA LITERATURA

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

O SRA apresenta papel fundamental na regulação das funções cardiorrenais, pressóricas e neurológicas.¹² Assim, entender seus eixos e efeitos, é fundamental para correlacioná-lo à COVID-19.

Além da via clássica já bastante conhecida^{12,13}, outras vias também exercem importantes papéis no sistema, havendo eixos vasopressores e vasodepressores. Os primeiros são relevantes para a manutenção da pressão arterial (PA) e homeostasia renal, mas quando em excesso levam ao desenvolvimento de HT, DCV e doença renal crônica (DRC). Já os últimos atuam como um contrabalanço, exercendo função protetora ao SCV e renal. Existe, ainda, outro eixo que está relacionado à modulação da memória e aprendizagem.¹²

A seguir, estão especificadas as demais vias do sistema: a angiotensina II (Ang II) é o principal substrato da ECA2, que a converte em angiotensina 1-7, Ang (1-7). Paralelamente, a Ang I é transformada, também pela ECA2, em angiotensina 1-9, Ang (1-9), a qual é convertida pela ECA, por endopeptidases e pela neprilisina em Ang (1-7). Esta atua principalmente no receptor *Mas*, e com menor ação no AT2. Além disso, a Ang II também sofre transformação pela aminopeptidase A (APA), resultando na angiotensina III (Ang III), que tem afinidade pelo receptor AT2. Estas são as demais vias vasodepressoras do sistema. Por outro lado, a pró-renina, substância que origina a renina, liga-se no *pro-renin-receptor* (PRR), para desencadear uma cascata hipertensiva. Por fim, a Ang III é, através da aminopeptidase N (APN) convertida em angiotensina IV (Ang IV), que se liga ao receptor AT4 para efeitos moduladores da memória.^{12,13,14} Esses eixos do SRA podem ser visualizados na Figura 2.

Desse modo, os eixos hipertensivos geram efeitos de vasoconstrição, fibrose, inflamação, estresse oxidativo e hipertrofia cardíaca, podendo culminar em doença; enquanto os anti-hipertensivos causam ações contrárias, resultando em proteção.^{13,15}

Conhecendo então o SRA, podemos entender como atuam seus inibidores, que são fármacos importantes para controle da HT e DCV, especialmente em pacientes com DM e DRC. Os IECA, como enalapril, captopril e lisinopril, atuam gerando cardio, vaso e nefroproteção por minimizar o eixo clássico hipertensivo do sistema e levarem à maior ativação das vias protetoras.¹³ A ECA2 é uma carboxipeptidase, assim como a ECA, no entanto tais enzimas compartilham apenas 42% da identidade de aminoácidos e, dessa forma, a ECA2 não tem sua atividade inibida por esses fármacos.¹² Os BRA (losartana, valsartana e candesartana) promovem cardioproteção e apresentam segurança comparável aos IECA, ao bloquear diretamente o receptor AT1. Ambas as classes resultam em significativa redução de mortalidade em pacientes cardiopatas.¹³

Finalmente, é importante destacar que o uso crônico de BRA ou IECA leva à significativa elevação da expressão da ECA2, sendo que os BRAs aumentam tanto sua expressão quanto atividade, enquanto IECAs apenas sua expressão.^{16,17} Para exemplificar, ISHIYAMA *et al* mostrou em seu estudo “*Upregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 After Myocardial Infarction by Blockade of Angiotensin 2 Receptors*” que o uso de losartana por 28 dias após infarto do miocárdio levou a uma regulação positiva da ECA2 cardíaca em 97%.¹⁶ Além disso, AINES como ibuprofeno,¹⁸ e antidiabéticos como tiazolidinadionas¹¹ também podem aumentar a expressão da ECA2. Estudos relatam, ainda, que homens asiáticos tem naturalmente maior expressão da ECA2,¹² e que a infecção por COVID-19 induz a regulação negativa dessa enzima.¹⁹

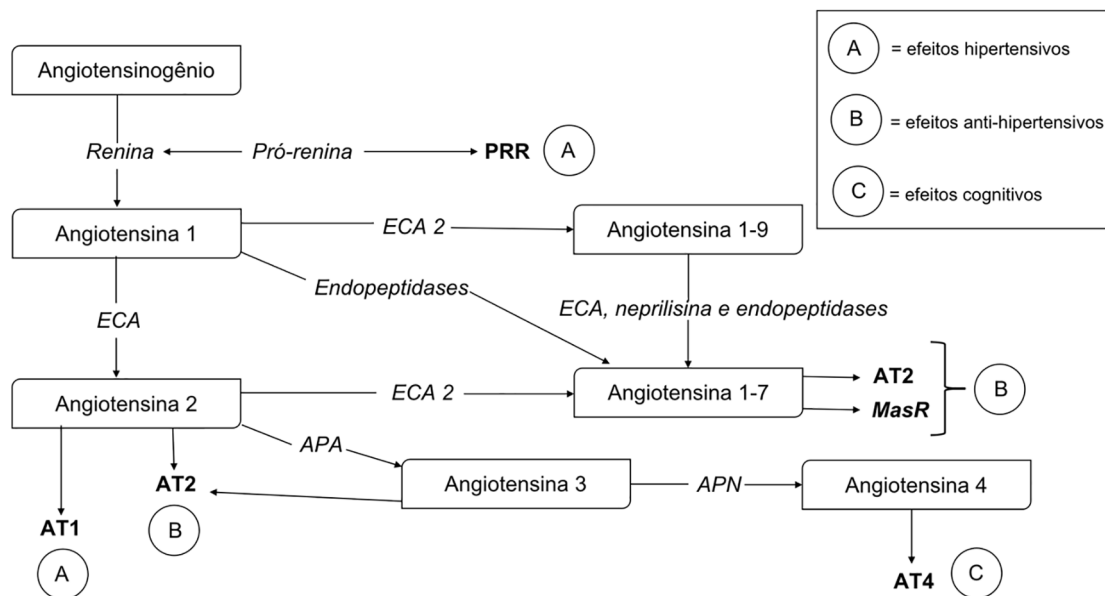


Figura 2.: Eixos do Sistema Renina-Angiotensina. PRR: pró-renina receptor; ECA: enzima conversora de angiotensina; APA: aminopeptidase A; APN: aminopeptidase N; MasR: receptor Mas; AT1/AT2/AT4: receptores da angiotensina.

SARS-CoV-2

O novo coronavírus obteve sucesso na transmissão aos humanos no mercado alimentício Huanan, em Wuhan, na China. Essa transmissão deve ter ocorrido através de morcegos, visto que o SARS-CoV-2 apresenta 96% da identidade genômica do coronavírus conhecido nesses animais.²

Após esse evento, os casos de infecção cresceram exponencialmente ao redor do globo, sendo marcados por quadros de tosse, febre, congestão nasal, fadiga e possíveis sintomas gastrointestinais, além da pior evolução à pneumonia e dispneia grave.³ Contudo, dada a rápida transmissão, postulou-se que esta deveria ocorrer também a partir de indivíduos assintomáticos: pesquisas chinesas confirmaram que infecções não documentadas foram responsáveis por 79% dos casos documentados até 23 de janeiro de 2020, fator que foi fundamental para que a COVID-19 atingisse patamares pandêmicos.²⁰

Foi observado que o vírus necessita ligar-se a ECA2 para gerar a infecção. Tal interação ocorre através dessa enzima com o *receptor binding domain* (RBD) da proteína S viral. Em particular, na região denominada *receptor binding motif* (RBM), que interage diretamente com a ECA2. Evidências moleculares comprovaram esse fenômeno com base em estudos do SARS de 2002, ao demonstrar que esses domínios são bastante semelhantes entre os vírus: 73-76% para o RBD e 50-53% para o RBM; sendo que dos 13 aminoácidos que interagem com a ECA2, 9 estão conservados, quando comparados os vírus.⁶

Além disso, algumas alterações foram identificadas como responsáveis pela capacidade aumentada de transmissão em humanos pelo novo coronavírus. Como exemplo, o resíduo Gln493 do RBM favorece ligação com a ECA2 humana; assim como os aminoácidos encontrados nas posições 442, 472, 479, 480 e 487. Desse modo, postula-se que a força da interação entre RBD e a ECA2 é diretamente proporcional à susceptibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2.⁶

Com isso, entende-se a dinâmica molecular da infecção pelo novo coronavírus e, devido à transmissibilidade aumentada e a significativa participação de indivíduos assintomáticos na propagação da doença, o distanciamento social e as testagens em massa surgem como importantes medidas profiláticas.²¹

INIBIÇÃO DA ANGIOTENSINA II

Conhecendo a relação entre o SRA e SARS-CoV-2, podemos discutir as implicações do uso de inibidores desse sistema na COVID-19. Primeiramente, alguns autores abordam uma linha de raciocínio bastante intuitiva: dado que o novo coronavírus necessita ligar-se à ECA2 para gerar a infecção, a regulação positiva dessa enzima em função do uso de IECA/BRA poderia atuar como facilitadora da infecção e, inclusive, da evolução a piores prognósticos.²² Essa relação é sustentada pelo fato de pacientes com indicação de uso daqueles fármacos realmente serem mais atingidos pela doença e por seu desfecho fatal, como já evidenciado nessa revisão.^{8,9} De fato, a própria Sociedade Brasileira de Diabetes comenta essa hipótese, admitindo haver possíveis riscos, apesar de desaconselhar a descontinuação da medicação.²³ Alguns trabalhos levantam a possibilidade de substituir o IECA/BRA por Bloqueadores de Canais de Cálcio (BCC),

por não influenciarem na expressão da ECA2.^{11,24} Também já foi sugerida a substituição por Beta-Bloqueadores (BB), que geram regulação negativa da ECA2.²⁴ E principalmente, medidas de prevenção nesses pacientes em uso de inibidores do SRA devem ser reforçadas.²⁵

Por outro lado, a regulação negativa da ECA2 causada pela entrada do vírus nas células está envolvida na lesão tecidual, ao desregular o SRA, com aumento da Ang II, devido ao seu metabolismo pela ECA2 diminuído, o que levaria a efeitos hipertensores, fibróticos e inflamatórios via ativação AT1. Dessa forma, o aumento da expressão daquela enzima, causado pelo uso de IECA/BRA, atuaria como fator protetor, fortalecendo o eixo vasodpressor do SRA e evitando a injúria pulmonar.²⁶ Nesse sentido, o papel da ECA2 seria mais benéfico, ao reduzir efeitos deletérios e hipertensivos da ativação AT1 e amplificar a proteção via produção de Ang (1-7); do que maléfico, ao servir como local de adesão ao SARS-CoV-2.²⁷ Inclusive, o uso de BRA como anti-hipertensivo em casos de COVID-19 poderia ser uma boa opção.²⁸

Finalmente, o Ministério da Saúde, via *Informe Diário de Evidências*, publicou em 27 de maio de 2020 uma metanálise envolvendo 21.614 pacientes, mostrando que o uso de inibidores da Ang II não está associado ao maior risco de morte e à necessidade de ventilação mecânica na COVID-19.²⁹ Ademais, a Sociedade Brasileira de Cardiologia, a Sociedade Européia de Cardiologia e o Colégio Americano de Cardiologia não recomendam a interrupção do uso de IECA/BRA nesses casos.³⁰

COMENTÁRIOS

Diante do papel dual da ECA2 no contexto pandêmico da COVID-19, as evidências existentes mostram que o risco de infecção atribuído ao uso de inibidores do SRA, como IECA e BRA, é apenas hipotético. Apesar de intuitivo, não há dados que comprovem efetivamente essa relação de risco aumentado, seja em termos de transmissão ou de gravidade. Pelo contrário, estudos relatam a proteção exercida pela ECA2. Adicionalmente, em muitos casos, não se consegue o controle adequado da PA com outras classes de anti-hipertensivos, e os riscos do descontrole pressórico já são bem estabelecidos. Dessa forma, esses fatos evidenciam a importância da continuação do tratamento com os inibidores do SRA.

CONCLUSÃO

Na atual pandemia pelo novo coronavírus, a manutenção do tratamento com inibidores do SRA, como IECA e BRA, deve ser recomendada por profissionais da saúde, sendo preciso ressaltar a necessidade em seguir as medidas de prevenção preconizadas, como higiene e distanciamento social.

COPYRIGHT

Copyright © 2021 FREITAS et al. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Licença Creative Commons Atribuição 4.0 Licença Internacional que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:

Ambos os autores tiveram contribuições equivalentes.

REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana de Saúde, Organização Mundial de Saúde (representação no Brasil). Folha informativa - COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). PAHO. Atualizada em 12 de junho de 2020.
2. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health*. 2020;25(3):278-80.
3. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020;92(6):548-51.
4. Magrone T, Magrone M, Jirillo E. Focus on Receptors for Coronaviruses with Special Reference to Angiotensin-converting Enzyme 2 as a Potential Drug Target - A Perspective. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2020.
5. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
6. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7):e00127-20.
7. Rod J.E., Oviedo-Trespacios Oscar, Cortes-Ramirez Javier. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev. Saúde Pública*. 2020;54:60.
8. Costa Isabela Bispo Santos da Silva, Bittar Cristina Salvadori, Rizk Stephanie Itala, Araújo Filho Antônio Everaldo de, Santos Karen Alcântara Queiroz, Machado Theuran Inahja Vicente *et al*. O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. *Arq. Bras. Cardiol*. 2020;114(5):805-16.
9. Askin Lutfu, Tanrıverdi Okan, Askin Husna Sengul. O Efeito da Doença de Coronavírus 2019 nas Doenças Cardiovasculares. *Arq. Bras. Cardiol*. 2020;114(5):817-22.
10. Ferrari Filipe. COVID-19: Dados Atualizados e sua Relação Com o Sistema Cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol*. 2020;114(5):823-6.
11. 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.
12. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. 2017;125(Pt A):21-38.
13. Hilal-Dandan R. Renin and Angiotensin. In: Brunton LL, editor. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc Graw Hill Education; 2018 (13th edition). p.471-488.
14. Soler MJ, Lloveras J, Battle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Med Clin (Barcelona)*. 2008;131(6):230-6.
15. Faria-Costa G, Leite-Moreira A, Henriques-Coelho T. Efeitos cardiovasculares do receptor tipo 2 da angiotensina. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(7-8):439-49.
16. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension*. 2004;43(5):970-6.
17. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, *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.
18. Seguro Social de Salud, Instituto de Evaluación de Tecnologías em Salud e Investigación. Uso de AINES en pacientes con diagnóstico de COVID-19. Ietsi-essalud. Reporte breve nº13 actualizado em 27 de marzo de 2020.
19. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, *et al*. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618-25.
20. Li R, Pei S, Chen B, *et al*. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020;368(6490):489-93.
21. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19- Studies Needed. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1194-6.
22. Sommerstein R, Gräni C. Preventing COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. *BMJ* 2020;368:810.
23. Sociedade Brasileira de Diabetes. Qual a relação entre o ibuprofeno, IECA, BRA e o novo coronavírus (SARS-CoV-2/Covid-19)? Portal SBD: diabetes.org. Publicada em 26 de março de 2020.
24. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens*. 2020;38(5):781-2.
25. 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).
26. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9.
27. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;1-4.
28. Phadke M, Saunik S. Use of angiotensin receptor blockers such as Telmisartan, Losartan in nCoV Wuhan Corona Virus Infections – Novel mode of treatment. *BMJ*. 2020;368:m406.
29. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégias em Saúde. Informe Diário de Evidências/ COVID-19. Decit/Sctie/Ministério da Saúde. Nº39; publicada em 27 de maio de 2020.
30. Oliveira Gláucia Maria Moraes de, Pinto Fausto J. COVID-19: A Matter Close to the Heart. *Int. J. Cardiovasc. Sci*. 2020;33(3):199-202.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License.