

Ação da Covid-19 na enzima conversora de angiotensina 2 e consequências renais

Action of Covid-19 on angiotensin converter enzyme 2 and renal consequences

DOI:10.34119/bjhrv6n1-135

Recebimento dos originais: 23/12/2022

Aceitação para publicação: 24/01/2023

Joene Oliveira Milhomem

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade Paulista (UNIP)

Endereço: Rua SB32, Nº 00, Qd05, Lt26, Residencial São Bernardo, Goianira,
CEP: 75373-327

E-mail: joenemoliveira@hotmail.com

Daniela Cristina Fonseca Camplesi

Mestre em Engenharia Ambiental pela Universidade Federal de Goiás

Instituição: Universidade Paulista (UNIP)

Endereço: BR-153, Km-5, Fazenda Botafogo Goiânia – GO

E-mail: daniela.camplesi@docente.unip.br

Juliana Menara de Souza Marques

Mestre em Biologia da Relação Parasito-Hospedeiro pela Universidade Federal de Goiás

Instituição: Universidade Paulista (UNIP)

Endereço: BR-153, Km-5, Fazenda Botafogo Goiânia – GO

E-mail: juliana.marques@docente.unip.br

Xisto Sena Passos

Doutor em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás

Instituição: Universidade Paulista (UNIP)

Endereço: BR-153, Km-5, Fazenda Botafogo Goiânia – GO

E-mail: xisto.sena@gmail.com

Milton Camplesi Junior

Doutor em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás

Instituição: Universidade Paulista (UNIP)

Endereço: BR-153, Km-5, Fazenda Botafogo Goiânia – GO

E-mail: milton.junior1@docente.unip.br

RESUMO

Objetivo-. Este estudo teve o objetivo de demonstrar como o vírus SARS-CoV-2 pode causar problemas ao sistema renal. Métodos - Trata-se de uma revisão da literatura, onde foram coletados artigos visando descrever a forma pelo qual o vírus SARS-CoV-2 causas danos ao sistema renal. Resultados- Foi relato que a ocorrência de danos renais como efeito adverso da Covid-19, está relacionada com a forma utilizada pelo vírus SARS-CoV-2 para interagir com as células do hospedeiro, que se dá por meio da ligação com a Enzima Conversora de Angiotensina 2, o que causa desregulação do sistema angiotensina aldosterona, de modo que,

foi demonstrado que a insuficiência renal aguda é o principal dano causado aos rins, sendo considerada então, uma condição que está interligada com o aumento de óbitos em virtude de casos graves da Covid-19 e comprometimento renal. Conclusão- O presente estudo constatou que, o comprometimento renal é considerado como um dano secundário em casos graves da Covid-19, que ocorre devido a ligação do vírus SARS-CoV-2 com a Enzima Conversora de Angiotensina 2. Gerando então a interferência na regulação do sistema renina angiotensina aldosterona, que é um componente essencial para o controle do sistema renal, o que causou o aumento do número de casos de insuficiência renal aguda devido a permanência a longo prazo da Covid-19.

Palavras-chave: Covid-19, SARS-CoV-2, lesão renal.

ABSTRACT

Objective - This study had an objective to demonstrate how the virus SARS-CoV-2 can cause problems to the renal system. Methods- Treat yourself with one revision of literature, where they collected articles aiming to describe the form by which the virus SARS-CoV-2 causes damage to the renal system. Results- It was reported that the occurrence of the damaged kidneys as an adverse effect of Covid-19, it is related with the form utilized by the virus SARS-CoV-2 to interact with the host cells, which occurs through the connection with the Angiotensin Converter Enzyme 2, what causes dysregulation of the angiotensin aldosterone system, thus, it has been shown that acute renal failure is the main damage caused to the kidneys, being considered then, a condition that is interconnected with the increase in deaths due to severe cases of Covid-19 and renal impairment. Conclusion- The present study found that renal impairment is considered a secondary damage in severe cases of Covid-19, which occurs due to the connection of the SARS-CoV-2 virus with the Angiotensin Converter Enzyme 2. Generating then, interference in the regulation of the renin system angiotensin aldosterone, which is an essential component for control of the renal system, which caused the increase in the number of cases of acute renal failure due to the long-term permanence of Covid-19.

Keywords: Covid-19, SARS-CoV-2, kidney injury.

1 INTRODUÇÃO

A Covid-19, é uma infecção viral causada pelo vírus SARS-CoV-2, teve sua origem mais provável em Wuhan na China em dezembro de 2019 e em março de 2020 se tornou uma doença de caráter pandêmico. Foi considerada então de alto risco de contágio devido a facilidade de transmissão pelas vias aéreas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). A Covid-19 apresenta diferentes formas de se manifestar, evoluindo desde casos assintomáticos a casos graves que necessitam de tratamento mais invasivos (GŁOWACKA et al., 2021).

O vírus possui afinidade pelo sistema respiratório, porém, o mesmo pode chegar a outros órgãos (BEHZAD et al., 2020). Entre estes órgãos, está o sistema renal em razão do aumento significativo nas taxas de lesão (XU et al., 2022). Acredita-se que a sua correlação seja multifatorial, isto significa que, vários fatores podem estar relacionados com os danos causados aos rins pelo SARS-CoV-2 (BRUCHFELD, 2021).

Os danos causados ao sistema renal podem estar relacionados a forma utilizada pelo vírus para penetrar nas células do hospedeiro, que se dá por meio da ligação da glicoproteína de espícula (S) com o receptor de enzima Conversora de Angiotensina 2 (AC2); de modo que, especula-se que órgãos que contém essa enzima em sua composição celular, possuem uma alta predisposição de desenvolver algum dano como efeito adverso da doença (OFFRINGA et al., 2020). Quando ocorre a ligação da glicoproteína S, que fica situada no envelope viral com a AC2, o vírus consegue penetrar nas células, onde poderá gerar novas cópias virais e afetar mais células sadias (XU et al., 2022).

Há hipótese da ligação direta do vírus SARS-CoV-2 com as células renais que possuem AC2 em sua maquinaria, sendo destacadas as células tubulares e os podócitos como os principais afetados, o que provoca a deficiência no funcionamento geral do sistema renal (SU et al., 2020). Além disso, os danos renais podem estar associados também a fatores indiretos, como por exemplo, a resposta imune exacerbada, que é a responsável pela tempestade de citocinas podendo levar então, a desregulação do funcionamento adequado deste sistema (BEHZAD et al., 2020).

A interação do SARS-CoV-2 com as células renais, além de desenvolver insuficiência renal aguda, pode resultar no aparecimento de hematúria, proteinúria, glomerulopatias e danos tubulares subjacentes (XU et al., 2022). É importante salientar que, o aparecimento de lesão renal aguda, se tornou um fator de risco, devido ao fato de o comprometimento renal ser descrito como prognóstico ruim, contribuindo diretamente para o aumento da taxa de morte em consequência da Covid-19 (BEHZAD et al., 2020).

O presente estudo teve o objetivo identificar a interação do SARS-CoV-2 com as células renais, por meio da ligação com a enzima Conversora de Angiotensina 2, e destacar o comprometimento funcional do sistema renal.

2 METODOLOGIA

Este estudo constitui-se de uma revisão bibliográfica de caráter teórico descritiva investigativa, visando descrever a ocorrência de danos renais em consequência da Covid-19, apontando como ocorre a interação do vírus SARS-CoV-2 com as células renais. Para a busca de informações, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Covid-19; SARS-CoV-2 e lesão renal; utilizando a combinação dos descritores com os booleanos: (“Covid-19”) OR (“SARS-CoV-2”) AND (“kidney injury”).

A coleta de dados foi realizada no período de julho a agosto de 2022, através do site da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do

Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs); na Literatura Internacional em Ciências da Saúde (Medline); no site do National Center for Biotechnology Information (NCBI) na base de dados PubMed, foram utilizados também, o site no Ministério da Saúde, o site da Organização Mundial da Saúde (OMS) e Anvisa, os artigos selecionados foram entre 2020 e 2022.

No site da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs); na Literatura Internacional em Ciências da Saúde (Medline) foram encontradas 150 referências, sendo excluídas as que não estavam de acordo com o tema (25 referências), e as repetições (50 referências). No site do National Center for Biotechnology Information (NCBI) na base de dados PubMed foram selecionadas 100 referências, totalizando 175 referências.

As 15 (100%) referências foram selecionadas e analisadas seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Sendo incluídos artigos para explicar os fatores de riscos, estudos de incidência, estudo etiológico, estudo de prognóstico e estudo de caso, que foram escritos em inglês e português. De modo que, foi destacado a interação do SARS-CoV-2 com as células renais através da ligação com a Enzima Conversora de Angiotensina 2. Além disso, foram excluídos estudos de revisão bibliográficas, monografias, livros, trabalhos de conclusão de curso, e artigos que tratassem a interação do vírus SARS-CoV-2 com órgão que não sejam os rins.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 INTERAÇÃO VIRAL DO SARS-COV-2 COM A ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA 2

A Covid-19 é uma síndrome respiratória aguda grave que afeta principalmente os pulmões (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). A sua transmissão ocorre por meio de gotículas, que são disseminadas no ar por pessoas doentes através de tosse ou espirro. O vírus SARS-CoV-2 interage primeiramente com as células da mucosa dos órgãos superiores do sistema respiratório, mucosa nasal e da laringe, podendo atingir os pulmões, onde se dissemina com mais rapidez, devido à alta concentração de Enzima Conversora de Angiotensina 2 (AC2) nas células pulmonares (KAPP et al., 2021).

A AC2 é uma proteína presente na superfície celular de vários órgãos, pertence ao sistema renina angiotensina aldosterona, conhecida por desempenhar um importante papel na regulação de várias funções biológicas do organismo (SCHOLZ et al., 2020) e passou a ser considerada como receptor para a entrada direta do vírus SARS-CoV-2 nas células do hospedeiro (PERICO et al., 2020).

O vírus SARS-CoV-2 possui em seu envelope a proteína de espícula (S), que se subdivide em duas subunidades, S1 e S2, de modo que, a unidade S1 medeia a ligação ao receptor celular ACE2 permitindo a entrada do vírus na célula através do processo de endocitose (KUBA et al., 2010). Quando o vírus já se encontra no interior da célula, este utiliza os componentes celulares para a sua replicação, para que então seja liberada novas cópias virais onde ocorrerá o contágio de novas células (SCHOLZ et al., 2020).

A ACE2 é responsável por contribuir para a regulação da angiotensina II (Ang II) e convertê-la em angiotensina 1-7 (Ang 1-7) (KAPP et al., 2021). O vírus causador da Covid-19, o SARS-CoV-2, necessita que haja a ligação com a ACE2 para se instalar nas células. Após o início do processo de infecção pelo vírus, ocorre a diminuição da atividade da ACE2, fazendo com que esta enzima não desempenhe totalmente o seu papel na regulação da Ang II, o que posteriormente, causa o acúmulo de Ang II, gerando a desregulação do sistema renina angiotensina aldosterona (KUBA et al., 2010). A presença em maior concentração de Ang II, causa danos as células e contribui para o aumento do processo de infecção pelo vírus o que pode se explicar a gravidade da Covid-19 (KAPP et al., 2021).

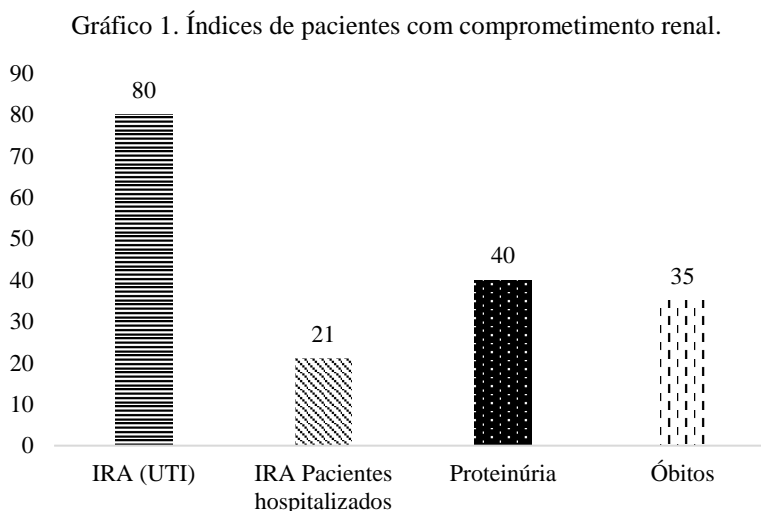
4 DANOS CAUSADOS AOS RINS PELA AÇÃO DO SARS-COV-2

A Covid-19 é uma doença que pode apresentar diferentes formas de se manifestar a depender do organismo e da resposta imune de cada indivíduo, visto que, em muitos casos, a doença não chega a manifestar sintomas, enquanto em outros indivíduos, se faz necessário longos períodos de internação (PERICO et al., 2020). Isso se dá devido ao comprometimento, principalmente do funcionamento do sistema respiratório, podendo também, em casos graves da doença, haver interferências no desempenho da função de outros sistemas do corpo (SCHOLZ et al., 2020).

Além dos pulmões, os rins passaram a ser considerados como um dos principais alvos do Sars-CoV-2, tendo como um dos fatores principais que levam a afinidade do vírus, a presença do receptor viral da Angiotensina 2 em sua composição celular (CONSORTIUM et al., 2020). O comprometimento renal ocorre em casos graves da Covid-19, que necessitam de tratamentos mais intensivos e períodos mais prolongados de internações (CORVISIER1 et al., 2020).

Em casos de haver o comprometimento renal, verifica-se o aumento na concentração da creatinina sérica, onde observa-se o surgimento principalmente de insuficiência renal aguda, hematúria, glomerulopatias e proteinúria (KAPP et al., 2021). Em exames realizados após a morte de vários pacientes com Covid-19 grave, notou-se a presença de RNA viral nos tecidos

renais, o que levantou a hipótese do contágio direto das células renais pelo vírus SARS-CoV-2 (CORVISIER1 et al., 2020).



Fontes: Consortium et al., (2020); Ronco et al., (2020).

Os casos de danos renais são mais comuns em pacientes graves da Covid-19 que necessitam de tratamento mais intensivo, sendo considerado como um dos fatores para o aumento da taxa de mortalidade (CONSORTIUM et al., 2020). O aparecimento de insuficiência renal aguda (IRA) é um dos principais malefícios causados aos rins em decorrência da Covid-19 (RONCO et al., 2020). Idade avançada, comorbidades como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, raça negra e a necessidade do uso de ventilação mecânica estão associadas com a predisposição para a causa de problemas renais pela interação do vírus SARS-CoV-2 com o organismo (CONSORTIUM et al., 2020).

O aparecimento de proteinúria é comum logo no início do curso da doença, sendo relatado o seu desenvolvimento no momento da internação hospitalar, com a posterior evolução para insuficiência renal aguda (RONCO et al., 2020). A insuficiência renal aguda como dano secundário da Covid-19 é classificada de acordo com o estágio da Doença Renal: melhorando os Resultados Globais (KDGO), que caracteriza os danos renais em estágio 1 com o aumento da creatina sérica a estágio 3 onde o paciente necessitará de reposição renal (diálise) (MOLEDINA et al., 2021).

O desenvolvimento de insuficiência renal aguda pode evoluir progressivamente, podendo ser um dos fatores que contribui diretamente para o aumento de óbitos na Covid-19 (CONSORTIUM et al., 2020). O envolvimento renal em decorrência da Covid-19 é de evolução progressiva, ou seja, há relatos de que os casos de insuficiência renal podem permanecer mesmo

após a recuperação da Covid-19, podendo evoluir para doença renal crônica que necessitará de tratamento a longo prazo (MOLEDINA et al., 2021).

5 DISCUSSÃO

O comprometimento da função da AC2 pelo SARS-CoV-2 é o principal causador de danos renais. Sanchis-Gomar et al., (2020) destacaram que a redução da função da Enzima Conversora de Angiotensina 2 e o posterior acúmulo de Ang II pode resultar na redução do fluxo sanguíneo (vasoconstrição), acarretando a diminuição de maneira significativa do processo de filtração renal, havendo a concentração de substância que são tóxicas para o organismo, um fator negativo que afeta o funcionamento adequado das funções renais e o posterior aparecimento de insuficiência renal aguda, principal dano extrapulmonar causado em casos graves da Covid-19.

A insuficiência renal aguda é a principal enfermidade causada aos rins em decorrência da Covid-19. O aumento da creatinina sérica, contribui para o desenvolvimento de tal doença, além disso, é possível observar o aparecimento de hematúria e proteinúria, responsável por causar danos aos túbulos renais, resultando em lesão. De acordo com Cheng et al., (2022), a insuficiência renal pode permanecer mesmo após a cura da Covid-19, evoluído para doença renal crônica, necessitando de um longo período de internação hospitalar, sendo que em muitos casos se faz necessário o uso de tratamento com reposição renal.

Dados apresentados por NG et al., (2021) demonstraram que o comprometimento renal em pacientes internados em UTI chegou a ser superior a 50%, sendo considerado como prognóstico ruim, aumentando significativamente as taxas de mortalidade em casos graves da Covid-19. O aparecimento de insuficiência renal aguda ocorreu em 74,7% dos pacientes logo após o início do uso de ventilação mecânica, um dos fatores que contribuiu para uma maior permanência de internação hospitalar e conseqüentemente o aumento nas taxas de mortalidade, sendo importante ressaltar que, o risco de óbitos foi considerado maior em casos que necessitaram de diálise, em contrapartida, pouco se fala do aparecimento de insuficiência renal aguda em pacientes com Covid-19 leve a moderada, havendo a ocorrência de comprometimento renal em menos de 20% dos casos relatados.

Em exames (biópsia) realizados após a morte de pacientes com Covid-19 grave, foi possível identificar RNA do vírus SARS-CoV-2 em células renais que possuem AC2 em sua composição celular, onde foram destacadas as células tubulares e os podócitos como os principais afetados, surgindo então, a ideia do contágio direto das células renais pelo vírus, porém, ainda se faz necessário mais estudos que comprovem totalmente essa teoria. Todavia,

Alfano et al., (2021) descreveram que o surgimento de doenças renais seja um dano secundário causado pela interação do SARS-CoV-2 com o organismo, ou seja, devido aos efeitos causados pela ligação com a enzima conversora de angiotensina 2 que interfere na diminuição do fluxo sanguíneo.

6 CONCLUSÃO

O presente estudo concluiu que, os danos causados aos rins estão diretamente relacionados a interação do SARS-CoV-2 com a enzima Conversora de Angiotensina 2, onde foi observado que, com as funções da AC2 comprometidas, o processo de conversão de Ang II em Ang 1-7 não ocorre completamente, gerando então o acúmulo de Ang II, que causa a desregulação do sistema renina angiotensina aldosterona, sistema esse responsável pelo controle da pressão sanguínea. A alteração deste sistema, provoca a diminuição do fluxo de sangue e deficiência na filtração pelos rins, levando ao acúmulo de toxinas e a insuficiência renal aguda, aumentando as taxas de morte por Covid-19.

REFERÊNCIAS

ALFANO, G.; GUARALDI, G.; FONTANA, F.; et al. The Role of the Renin-Angiotensin System in Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV-2 Infection. **Blood Purification**, v. 50, n. 2, p. 263–67, 2021. The Role of the Renin-Angiotensin System in Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV-2 Infection - PMC (nih.gov)

BEHZAD, S.; AGHAGHAZVINI, L.; RADMARD, A. R.; GHOLAMREZANEZHAD, A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview. **Clinical Imaging**, v. 66, n. April, p. 35–41, 2020. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: Radiologic and clinical overview - PMC (nih.gov)

BRUCHFELD, A. The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology. **Nature Reviews Nephrology**, v. 17, n. 2, p. 81–2, 2021. The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology | Nature Reviews Nephrology

CHENG, Y.; LUO, R.; WANG, K.; et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. **Kidney International**, v. 97, n. 5, p. 829–38, 2020. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 - PMC (nih.gov)

CONSORTIUM, N. C.-19 R.; RES, N. N. C.-19; HIRSCH, J. S.; et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. **Kidney International**, v. 98, n. 1, p. 209–18, 2020. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 - PMC (nih.gov)

CORVISIER1, R. L. DA C. T. C. S. E. F. S. A. V. G. M. F.; MENEZES1, M. A. DE M.; PEREIRA2, C. DA S. Á. E. C. DE F. S. S. R. N.; SIMVOULIDIS, L. F. N. Original Article | A rtigo Original Biomarkers of acute kidney injury in patients with nephrotic. **Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)**, v. 43, n. 3, p. 350–58, 2020. Acute kidney injury in patients with Covid-19 in a Brazilian ICU: incidence, predictors and in-hospital mortality - PMC (nih.gov)

GŁOWACKA, M.; LIPKA, S.; MŁYNARSKA, E.; FRANCZYK, B.; RYSZ, J. Acute Kidney Injury in COVID-19. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, p. 1–11, 2021. Acute Kidney Injury in COVID-19 - PMC (nih.gov)

KAPP, M. E.; FOGO, A. B.; ROUFOUSE, C.; et al. Renal Considerations in COVID-19: Biology, Pathology, and Pathophysiology. **ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)**, v. 67, n. 10, p. 1087–96, 2021. Renal Considerations in COVID-19: Biology, Pathology, and Pathophysiology - PMC (nih.gov)

KUBA, K.; IMAI, Y.; OHTO-NAKANISHI, T.; PENNINGER, J. M. Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. **Pharmacology and Therapeutics**, v. 128, n. 1, p. 119–28, 2010. Trilogy of ACE2: A peptidase in the renin–angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters - PMC (nih.gov)

MINISTÉRIO DA SAÚDE, B. Coronavírus. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt->

br/coronavirus>. Acesso em: 16/3/2022. Coronavírus — Português (Brasil) (www.gov.br)

MOLEDINA, D. G.; SIMONOV, M.; YAMAMOTO, Y.; et al. The Association of COVID-19 With Acute Kidney Injury Independent of Severity of Illness: A Multicenter Cohort Study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 77, n. 4, p. 490–99.e1, 2021. The Association of COVID-19 With Acute Kidney Injury Independent of Severity of Illness: A Multicenter Cohort Study - American Journal of Kidney Diseases (ajkd.org)

NG, JIA H.; HIRSCH, J. S.; HAZZAN, A.; et al. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 77, n. 2, p. 204–15.e1, 2021. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury - PMC (nih.gov)

OFFRINGA, A.; MONTIJN, R.; SINGH, S.; et al. The mechanistic overview of SARS-CoV-2 using angiotensin-converting enzyme 2 to enter the cell for replication: Possible treatment options related to the renin-angiotensin system. **European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy**, v. 6, n. 5, p. 317–25, 2020. The mechanistic overview of SARS-CoV-2 using angiotensin-converting enzyme 2 to enter the cell for replication: possible treatment options related to the renin-angiotensin system - PMC (nih.gov)

PERICO, L.; BENIGNI, A.; REMUZZI, G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? the Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. **Nephron**, v. 144, n. 5, p. 213–21, 2020. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade - FullText - Nephron 2020, Vol. 144, No. 5 - Karger Publishers

RONCO, C.; REIS, T.; HUSAIN-SYED, F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 7, p. 738–42, 2020. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19 - PMC (nih.gov)

SANCHIS-GOMAR, F.; LAVIE, C. J.; PEREZ-QUILIS, C.; HENRY, B. M.; LIPPI, G. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. , v. 95, n. June, p. 1222–30, 2020. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019 - PMC (nih.gov)

SCHOLZ, J. R.; LOPES, M. A. C. Q.; SARAIVA, J. F. K.; COLOMBO, F. C. COVID-19, renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme 2, and nicotine: What is the interrelation? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 4, p. 708–11, 2020 COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação? - PMC (nih.gov)

SU, H.; YANG, M.; WAN, C.; et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. **Kidney International**, v. 98, n. 1, p. 219–27, 2020. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China - Kidney International (kidney-international.org)

XU, C.; CHEN, Y.; YU, J. Foe and friend in the COVID-19-associated acute kidney injury: an insight on intrarenal renin-angiotensin system. **Acta biochimica et biophysica Sinica**, v. 54, n. 1, p. 1–11, 2022. Foe and friend in the COVID-19-associated acute kidney injury: an insight on intrarenal renin-angiotensin system (sciengine.com)