

## A fisiopatologia da covid-19 resultando na lesão renal aguda

### The pathophysiology of covid-19 resulting in acute kidney injury

Beatris Pinheiro dos Santos<sup>1</sup>, Gabriela Mendes da Costa Manteli<sup>2</sup>, Natália Abou Hala Nunes<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Discente do curso de Medicina, Universidade de Taubaté (UNITAU), Brasil. E-mail: psbeatris@hotmail.com;

<sup>2</sup>Discente do curso de Medicina, Universidade de Taubaté (UNITAU), Brasil. E-mail: gabi.manteli@gmail.com;

<sup>3</sup>Docente do curso de Medicina, Universidade de Taubaté (UNITAU), Brasil. E-mail: nataliaabouhalanunes@gmail.com.

**Resumo**-Durante o ano de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou a Covid-19 como uma doença pandêmica, isto é, alarmante para todas as regiões do globo. Como consequências da infecção pelo vírus SARS-CoV-2, foram observados diversos efeitos sistêmicos, mas, principalmente, a lesão renal nos pacientes que apresentaram quadros graves. O objetivo desta revisão de literatura é conhecer a fisiopatologia da Covid-19 resultando na Lesão Renal Aguda (LRA), de forma a buscar diversos estudos práticos nas línguas inglesa e portuguesa que respondem a esse objetivo. Dessa forma, é notável que as relações dessa patologia com LRA incluem a agressão a partir da enzima de conversão de angiotensina II presente nos rins, ou seja, afetando diretamente o órgão e os efeitos da cascata de citocinas no organismo resultando, de forma direta ou indireta, no acometimento renal e os sintomas clínicos do paciente doente. Por fim, a lesão deste órgão é realizada a partir da resposta inflamatória e por interferência na enzima presente no local.

**Palavras-chave**- Insuficiência renal, injúria renal aguda, nefropatias, COVID-19, sistema renina-angiotensina.

**Abstract**- During 2019, the World Health Organization (WHO) declared Covid-19 a pandemic disease, in other words, alarming for all regions of the globe. As a consequence of infection with the SARS-CoV-2 virus, several systemic effects were observed, but mainly kidney damage in patients who presented severe conditions. The objective of this literature review is to know the pathophysiology of Covid-19 resulting in Acute Kidney Injury (AKI), in order to seek several practical studies in english and portuguese that answer to this objective. Thus, it is notable that the relationship of this pathology with AKI includes aggression from the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) present in the kidneys, that is, directly affecting the organ and the effects of the cytokine cascade in the body resulting, directly or indirect, on renal involvement and the clinical symptoms of the sick patient. Finally, the injury of this organ is performed from the inflammatory response and by interference with the enzyme present at the site.

**Key words**-Renal insufficiency, acute kidney injury, kidney diseases, COVID-19, renin-angiotensin system.

## 1 INTRODUÇÃO

A insuficiência, lesão ou injúria renal aguda é uma patologia com incidência cada vez maior na atualidade. Ela é definida como a perda ou diminuição das funções dos rins de maneira reversível, em sua maioria de casos. (AMMIRATI et al., 2020). Neste contexto, os critérios clínicos de reconhecimento deste distúrbio incluem acréscimo de creatinina sérica maior ou igual a 0,3 mg/dL em 48 horas, aumento em 1,5 vez de creatinina sérica acima dos valores basais por mais de 7 dias e/ou redução de volume urinário abaixo de 0,5 mL/kg por hora com duração de, pelo menos, 6 horas. (GOYAL et al., 2022) (CHU et al., 2014) (KELLUM et al., 2021).

Entre a epidemiologia da doença, pode-se confirmar que a lesão renal aguda (LRA) é distribuída globalmente e pode afetar quaisquer faixas etárias. Esse fato é demonstrado pela alta frequência da doença na população, já que, em países

desenvolvidos, os números variam de 2.147 a 4.085 casos por milhão de habitantes ao ano. (LI et al., 2013) (ALI et al., 2017).

Por outro lado, em 2020, a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 foi considerada uma pandemia que causou um alto número de internações por pneumonia e insuficiência em múltiplos órgãos. Sendo uma patologia respiratória que surgiu em Wuhan, na China, sua transmissão ocorre por aerossóis e gotículas respiratórias de pacientes contaminados. (PARASHER, 2020) (WIERSINGA et al., 2020).

Nos dados epidemiológicos, somente no Brasil essa doença demonstrou mais de 34 milhões de casos confirmados desde seu surgimento até o mês de agosto de 2022. Além disso, ao longo do período de atividade da infecção, pacientes de 0 a >90 anos de idade foram acometidos, demonstrando a ausência de idade como um fator de risco. (NORONHA et al. 2021).

Dentre os casos relatados, a enfermidade pode ser classificada em sintomática leve, sintomática grave ou

assintomática. Nesse contexto, a necessidade de internação de pacientes elevou exponencialmente, em especial nos pacientes infectados de forma grave, inclusive pela lesão renal aguda e suas consequências. (NORONHA et al. 2021).

Dessa forma, a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 pode causar uma lesão renal aguda a partir de interferências na histologia, anatomia, fisiologia e até por influências hormonais e por marcadores bioquímicos. Por fim, o objetivo dessa pesquisa é conhecer a fisiopatologia da Covid-19 resultando na lesão renal aguda nos pacientes infectados pelo vírus Sars-CoV-2.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados *National Library of Medicine* (NLM), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), com os descritos em português: insuficiência renal, injúria renal aguda, nefropatias, COVID-19 e sistema renina-angiotensina. E, em inglês: *renal insufficiency, acute kidney injury, kidney diseases, COVID-19 e renin-angiotensin system*.

E as palavras-chave: nefropatia por virologia e infecção por coronavírus. Os critérios de inclusão foram artigos disponíveis na íntegra, nas línguas português e inglês. Os critérios de

exclusão foram de artigos de revisão e duplicados em mais de uma base de dados. A coleta de dados foi realizada no mês agosto de 2022.

O procedimento de coleta de dados deu-se a partir da leitura dos títulos dos artigos, seguido pela leitura dos resumos. Os artigos que atenderam os critérios de inclusão foram lidos na íntegra e adicionados ao quadro de resultados.

Foram lidas as referências dos artigos selecionados para entrarem no quadro, para rastreamento de mais pesquisas que respondiam ao objetivo da pesquisa. Os resultados foram apresentados na forma de quadro abordando o nome dos autores, data de publicação, objetivo da pesquisa, título do artigo e resultados.

## 3 RESULTADOS

Utilizando os critérios de descritores nos sites, foram encontrados 250 resultados no *National Library of Medicine* (NLM) e 36 na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Após a leitura e adequação às regras de inclusão, 3 e 6 artigos, respectivamente. Por fim, foram selecionados 3 artigos da NLM e 2 da SciELO.

Quadro 1- Resultados: a fisiopatologia da Covid-19 resultando na lesão renal aguda

Autores	Data de publicação	Objetivos	Título	Tipo de pesquisa	A fisiopatologia da Covid-19 resultando na lesão renal aguda
WALLENTIN et al.	2020	Explorar as associações entre sACE2 e fatores clínicos, biomarcadores cardiovasculares e variabilidade genética.	<i>Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) levels in relation to risk factors for COVID-19 in two large cohorts of patients with atrial fibrillation</i>	Estudo de Coorte	Quanto maior a concentração de ECA2 na histologia local
DORGHAM et al.	2021	Caracterizar os perfis de citocinas associados à gravidade e mortalidade.	<i>Distinct cytokine profiles associated with COVID-19 severity and mortality</i>	Estudo de Coorte	Quanto mais intensa a cascata de citocinas, maior a mortalidade de infectados por Covid-19.
LIGT et al.	2021	Investigar se o bloqueador do receptor de angiotensina II tipo 1 valsartan altera a expressão de componentes do sistema renina-angiotensina, incluindo ACE2, no tecido adiposo humano e no músculo esquelético.	<i>The angiotensin II type 1 receptor blocker valsartan in the battle against COVID-19</i>	Caso-controle	A ECA2 é uma das portas de entrada no vírus no organismo e a presença dessa enzima em diversos locais do corpo faz com que essas áreas sejam mais afetadas pela doença.

## 4 DISCUSSÃO

A fisiopatologia da Covid-19 resultando na lesão renal aguda mostrou que os mecanismos das patologias se relacionam a partir da presença de enzima conversora de angiotensina 2 nos rins, ou seja, a principal via de entrada do vírus na célula

hospedeira e o efeito de citocinas nas células renais e sistêmicas, com a consequência da lesão renal. (LÉVY et al., 2020). As duas fisiopatologias que correlacionam lesão renal aguda e a fisiopatologia da Covid-19 foram divididos em tópicos:

- **ECA2 nos rins**

A Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) está presente nas células pulmonares, endoteliais, renais, cardíacas e outras. Esta é a principal porta de entrada para o vírus Sars-CoV-2 que apresenta glicoproteínas transmembrânicas, como a Spike (S), que se liga à ECA2 e à protease TMPRSS2. (SCHOLZ et al., 2020) (BOURGONJE et al., 2020).

A proteína do tipo II da célula hospedeira, a TMPRSS2, ao se ligar a glicoproteína S do vírus, ativa o complexo Sars-CoV-2 S e permite a entrada do vírus na célula alvo, por conta de essa proteína também ser responsável pela fusão das membranas celular e viral. Assim que o vírus entra na célula hospedeira, libera seu RNA e induz sua multiplicação no interior da célula, resultando na infecção e danos celulares. (HOFFMANN et al., 2020) (MARTINEZ-ROJAS et al., 2020).

Nos rins, a ECA2 é encontrada em maior quantidade nas células tubulares e nos podócitos, marcando uma interferência direta nos rins, ou seja, acometimento renal causado pela própria infecção das células renais em função da grande presença dessa enzima, há também uma hiperfiltração glomerular em decorrência da alta carga viral da patologia instalada. (MARTINEZ-ROJAS et al., 2020).

Como consequência, neste órgão, existe a lesão tubular, uma alteração histológica a partir da perda da massa de glomérulos, justificando a diminuição da função e, caracterizando, assim, a insuficiência renal aguda a partir da alteração de fluxo urinário, síndrome urêmica e queixas de sintomas. (KUDOSE et al., 2020).

#### • **Tempestades de citocinas**

Depois do contato do vírus com o organismo, inicia a infecção viral pelo ECA2, de modo que ele se instala na célula tubular e inicia a replicação viral, gerando danos celulares que disparam o sistema imunológico e desencadeia uma resposta inflamatória. (CHILAMAKURI et al., 2021).

Uma das consequências dessa resposta é liberação de citocinas, os mediadores químicos responsáveis pela resposta inflamatória a partir da ligação com receptores específicos e interação com a transcrição gênica das células de defesa, aumentando a atividade de resposta. (VIANNA et al., 2011).

Entre as principais citocinas que atuam no rim liberadas na infecção estão IL-8, IL-6, FNT, IL-1 cujas funções e relações com a LRA serão representadas a seguir. A resposta inflamatória necessita de regulação, uma vez que a deficiência pode causar imunossupressão e o excesso pode resultar em respostas inflamatórias excessivas que resultarão em danos. (LIMA et al., 2007) (OLIVEIRA et al., 2011).

A interleucina-1 é ativada quando há invasão, lesão celular e infecção por agente biológico. Produzida por macrófagos, monócitos e por células não imunológicas (fibroblastos e células endoteliais). (OLIVEIRA et al., 2011).

Neste contexto, altos níveis plasmáticos dessa citocina sugerem uma maior chance (ou usar suscetibilidade) e piora nos quadros de glomerulopatias, se comprovado tempestade de citocinas na infecção do novo coronavírus, o rim sofrerá as consequências podendo levar a LRA. (VIANNA et al., 2011).

Por outro lado, a interleucina-6, com a função de atuar nos hepatócitos, medula óssea, células TCD4, TCD8 e fibroblastos. No fígado, ela intensifica a resposta inflamatória e a produção de

mais mediadores químicos da inflamação. Nesse caso, a sepse é a intensificação da inflamação e uma precursora da falência renal aguda, uma vez que altera a hemodinâmica, perfusão e intensificação da atividade renal. (TANAKA et al., 2014) (PINTO et al., 2012).

Além disso, a interleucina-8, responsável por atrair leucócitos polimorfonucleares até o local lesionado e, conseqüentemente, aumentar a resposta inflamatória e os sinais agudos (dor, calor, rubor, edema até a perda de função). Com isso, o aumento da resposta inflamatória também aumenta a tempestade de citocinas e seus efeitos que podem comprometer a atividade dos rins. (ALFARO et al., 2017).

Por fim, o fator de necrose tumoral (TNF) está associado a efeitos biológicos como apoptose e resposta inflamatória, sendo a mais precoce e potente. É produzida por monócitos, macrófagos e linfócitos-T, e, a produção é estimulada pela angiotensina II. Consiste também na ativação da coagulação, expressão e liberação de moléculas de adesão. (VIANNA et al., 2011) (OLIVEIRA et al., 2011).

Dessa forma, em modelos experimentais de glomerulopatia, a deficiência genética de TNF- $\alpha$  e a inibição farmacológica dessa citocina evidenciam desenvolvimento de lesões glomerulares. Portanto, o FNT sugere danos pela alta resposta, mas sua falta ou deficiência é mais prejudicial para o desenvolvimento de LRA. (VIANNA et al., 2011).

#### • **Efeitos gerados nos brônquios**

As citocinas são liberadas e atuam intensificando a resposta inflamatória. Uma característica desse mecanismo de defesa na fase aguda é o exsudato, ou seja, o extravasamento de células polimorfonucleares (neutrófilos e eosinófilos) que, por indução química, são atraídas para o local da lesão. No sistema respiratório, mais especificamente nos brônquios, esse exsudato pode ser classificado como purulento, o qual é composto pelas células descritas e secreção plasmática. Nesse caso, o produto se acumula nas paredes brônquicas e, com a maior intensificação da inflamação e citocinas, esses espaços são preenchidos, dificultando cada vez mais a troca gasosa.

Em função desse impedimento, como consequência ocorre uma redução de suprimento de oxigênio em todos os órgãos, incluindo os rins, resultando em uma hipóxia renal e diminuindo a capacidade total de atividade dos rins.

#### • **Efeitos gerados na alteração endotelial**

A doença viral aumenta a atividade das citocinas, o que leva ao aumento da atividade cardíaca, e em resposta a infecção, a inflamação sistêmica atua e pode alterar o sistema vascular (LONG et al., 2020). O endotélio, em sua normalidade, atua na regulação do equilíbrio do vaso, isto é, na homeostasia. Ele exerce funções anticoagulantes, antiinflamatórias, vasodilatadoras (controlando contração e dilatação local), além de manter o equilíbrio em fatores contráteis e relaxantes derivados do endotélio (CARVALHO et al., 2001). Os mediadores imuno-inflamatórios (TNF- $\alpha$  e a interleucina-6) modulam a função do endotélio, induzem a atividade pró-coagulante e a formação de espécies reativas de oxigênio (VIANNA et al., 2011).

A disfunção endotelial acontece pela resposta exacerbada da tempestade de citocinas que causa o aumento da adesão e do recrutamento de células imunes e a permeabilidade aumentada, que favorece a diapedese do leucócito. (WANG et al., 2020). Esse processo contribui para uma modificação no endotélio permitindo que as células de defesa cheguem, agridam o endotélio e favorecendo, também, a hipercoagulabilidade. (LONG et al., 2020) (CARVALHO et al., 2001) (BRANDÃO et al., 2020).

- **Efeitos em relação à perda da função por apoptose**

O interferon do tipo I (INF-I) é uma família de mediadores que atuam em diversas infecções, mas principalmente nas viroses. As células do sistema imune inato reconhecem, pelos receptores de reconhecimento de padrões, a presença de vírus naquele local a partir da identificação de ácidos nucleicos virais e *PAMPs* (Padrões Moleculares Associados à Patógenos). (MCNAB et al., 2015) (IVASHKIV et al., 2014).

Em células não infectadas, o INF-I estimula a produção de ISG (Interferon-stimulated gene) que limita a replicação viral. Porém, nas células infectadas pelo vírus, ocorre a produção de moléculas pró-apoptóticas que atuam intrínseca e extrinsecamente na via de apoptose e, dessa forma, causam a morte celular (SWIECKI et al., 2011). Por isso, em causa da presença de Sars-CoV-2 nas células renais, o sistema imunológico inicia uma ação que induz a morte de células com a presença de RNA viral e, assim, as células renais sofrem apoptose. Os resultados desse processo é a redução da massa glomerular e consequente perda e contenção de função pela perda celular.

## 5 CONCLUSÕES

É possível concluir que o acometimento renal acontece em função da presença da enzima conversora de angiotensina 2 nos rins, disponibilizando o mecanismo de entrada para o vírus e, dessa forma, lesando a célula hospedeira. Ademais, outro mecanismo de LRA na história da doença causada pelo SARS-CoV-2 inclui a interferência das citocinas na agressão ao tecido regional.

## REFERÊNCIAS

ALFARO, C. et al. Interleukin-8 in cancer pathogenesis, treatment and follow-up. **Cancer Treatment Reviews**, v. 60, p. 24–31, 1 nov. 2017.

ALI, T. et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 18, n. 4, p. 1292–1298, 1 abr. 2007.

BOURGONJE, A. R. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **The Journal of Pathology**, v. 251, n. 3, p. 228–248, 10 jun. 2020.

BRANDÃO, S. C. S. et al. Papel do Endotélio na COVID-19 Grave. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 6, p. 1184–1189, dez. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância Sanitária. Portaria MAPA nº 116, de 26 de março de 2020. Painel coronavírus.

CARVALHO, M. H. C. et al. Hipertensão arterial: o endotélio e suas múltiplas funções. **Rev. bras. hipertens**, p. 76–88, 2001.

CAUWENBERGHS, N. et al. Temporal changes in soluble angiotensin-converting enzyme 2 associated with metabolic health, body composition, and proteome dynamics during a weight loss diet intervention: a randomized trial with implications for the COVID-19 pandemic. **Am J Clin Nutr**, p. 1655–1665, 2021.

CHENG, L. et al. Effect of Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Lymphopenia. **JAMA Internal Medicine**, v. 181, n. 1, p. 71, 1 jan. 2021.

CHILAMAKURI, R.; AGARWAL, S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. **Cells**, v. 10, n. 2, p. 206, 21 jan. 2021.

CHU, R. et al. Assessment of KDIGO Definitions in Patients with Histopathologic Evidence of Acute Renal Disease. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 9, n. 7, p. 1175–1182, 1 maio 2014.

DE LIGHT, M. et al. The angiotensin II type 1 receptor blocker valsartan in the battle against COVID-19. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 29, n. 9, p. 1423–1426, 1 set. 2021.

OLIVEIRA, C. M. B. DE et al. Citocinas e dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 2, p. 260–265, abr. 2011.

DORGHAM, K. et al. Distinct cytokine profiles associated with COVID-19 severity and mortality. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 147, n. 6, p. 2098–2107, 1 jun. 2021.

FILES, D. C. et al. A pilot study to assess the circulating renin-angiotensin system in COVID-19 acute respiratory failure. **American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 321, n. 1, p. L213–L218, 1 jul. 2021.

GOYAL, A. et al. **Acute Kidney Injury**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722925/>>.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271–280, mar. 2020.

HSU, C. et al. Community-based incidence of acute renal failure. **Kidney International**, v. 72, n. 2, p. 208–212, jul. 2007.

- IVASHKIV, L. B.; DONLIN, L. T. Regulation of type I interferon responses. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n. 1, p. 36–49, 23 dez. 2013.
- KELLUM, J. A. et al. Acute kidney injury. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 1, 15 jul. 2021.
- KUDOSE, S. et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 31, n. 9, p. 1959–1968, 17 jul. 2020.
- LÉVY, B. I.; FAUVEL, J.-P. Renin-angiotensin system blockers and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. **Archives of Cardiovascular Diseases**, v. 113, n. 8-9, p. 572–578, ago. 2020.
- LI, P. K. T.; BURDMANN, E. A.; MEHTA, R. L. Acute Kidney Injury: a global alert. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 35, n. 1, p. 1–5, 2013.
- LI, S. et al. In-hospital use of ACE inhibitors/angiotensin receptor blockers associates with COVID-19 outcomes in African American patients. **Journal of Clinical Investigation**, v. 131, n. 19, 1 out. 2021.
- LIMA, R. R. et al. Inflamação em doenças neurodegenerativas. **Revista Paraense de Medicina**, v. 21, n. 2, p. 29–34, 1 jun. 2007.
- LOMBARDI, R. et al. Epidemiology of acute kidney injury in Latin America. **Seminars in Nephrology**, v. 28, n. 4, p. 320–329, 1 jul. 2008.
- LONG, B. et al. Cardiovascular complications in COVID-19. **The American Journal of Emergency Medicine**, v. 38, n. 7, 18 abr. 2020.
- MARTINEZ-ROJAS, M. A.; VEGA-VEGA, O.; BOBADILLA, N. A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? **American Journal of Physiology-Renal Physiology**, v. 318, n. 6, p. F1454–F1462, 1 jun. 2020.
- MCNAB, Finlay; MAYER-BARBER, Katrin; SHER, Alan; WACK, Andreas; O’GARRA, Anne. Type I interferons in infectious disease. **Nature Reviews Immunology**, [S. l.], v. 15, p. 87-103, 23 jan. 2015.
- MIKAEILI, Haleh; TAGHIZADIEH, Ali; NAZEMIYEH, Masoud; REZAEIFAR, Parisa; VAHED, Sepideh Zununi; SAFIRI, Saeid; ARDALAN, Mohammadreza; ANSARIN, Khalil. The early start of hemoperfusion decreases the mortality rate among severe COVID-19 patients: A preliminary study. **Hemodial Int**, [S. l.], p. 176-182, 14 dez. 2021.
- NAICKER, Saraladevi; ABOUD, Omar; GHARBI, Mohamed Benganem. Epidemiology of acute kidney injury in Africa. **Semin Nephrol**, [S. l.], p. 348-353, jul. 2008.
- NORONHA, Kenya Valeria Micaela de Souza; GUEDES, Gilvan Ramalho; TURRA, Cássio Maldonado; ANDRADE, Mônica Viegas; BOTEGA, Laura; NOGUEIRA, Daniel; CALAZANS, Julia Almeida; CARVALHO, Lucas; SERVO, Luciana; FERREIRA, Monique Félix. Pandemia por COVID-19 no Brasil: análise da demanda e da oferta de leitos hospitalares e equipamentos de ventilação assistida segundo diferentes cenários. **Caderno de Saúde Pública**, [S. l.], p. 1-17, 17 jun. 2020.
- PARASHER, Anant. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. **Postgraduate Medical Journal**, [S. l.], p. 1-9, 25 set. 2020.
- PECLY, Inah Maria D.; AZEVEDO, Rafael B.; MUXFELDT, Elizabeth S.; BOTELHO, Bruna G.; ALBUQUERQUE, Gabriela G.; DINIZ, Pedro Henrique P.; SILVA, Rodrigo; RODRIGUES, Cibele I. S. Uma revisão da Covid-19 e lesão renal aguda: da fisiopatologia aos resultados clínicos. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [S. l.], p. 1-21, 28 maio 2021.
- PINTO, Carolina Ferreira; WATANABE, Mirian; DA FONSECA, Cassiane Dezoti; OGATA, Cecília Ide; VATTIMO, Maria de Fátima Fernandes. A sepse como causa de lesão renal aguda: modelo experimental. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, [S. l.], p. 1-5, 12 dez. 2012.
- ROTHAN, Hussin A; BYRAREDDY, Siddappa N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. **The Journal of Autoimmunity**, [S. l.], p. 1-4, 26 fev. 2020.
- SCHOLZ, Jaqueline Ribeiro; LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; SARAIVA, José Francisco Kerr; COLOMBO, Fernanda Consolim. COVID-19, Renin-Angiotensin System, Angiotensin-Converting Enzyme 2, and Nicotine: What is the Interrelation? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [S. l.], p. 1-4, 24 jun. 2020.
- STEIN, Caroline; COUSIN, Ewerton; MACHADO, Ísis Eloah; FELISBINO-MENDES, Mariana Santos; PASSOS, Valéria Maria de Azeredo; DE SOUZA, Tatiane Moraes; SCHMIDT, Maria Inês; GALLAGHER, John; NAGHAVI, Mohsen; DUNCAN, Bruce B. The COVID-19 Pandemic in Brazil: Institute for Health Metrics and Evaluation projections and observed evolution. **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [S. l.], p. 1-12, 5 fev. 2021.
- SWIECKI, Melissa; COLONNA, Marco. Type I interferons: diversity of sources, production pathways and effects on immune responses. **Current Opinion in Virology**, [S. l.], p. 463-475, 25 nov. 2011.
- TANAKA, Toshio; NARAZAKI, Masashi; KISHIMOTO, Tadimitsu. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, [S. l.], p. 1-17, 4 set. 2014.

LAAR, Sylvia A van; BOER, Mark G J de; GOMBERT-HANDOKO, Kim B; GUCHELAAR, Henk-Jan; ZWAVELING, Juliette. Liver and kidney function in patients with Covid-19 treated with remdesivir. **The British Journal of Clinical Pharmacology**, [S. l.], p. 1-5, 4 maio 2021.

VIANNA, Heloisa R; SOARES, Cristina Maria Bouissou Morais; TAVARES, Marcelo S; TEIXEIRA, Mauro Martins; SILVA, Ana Cristina Simoes e. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [S. l.], p. 1-14, 3 set. 2011.

WALLENTIN, Lars; LINDBÄCK, Johan; ERIKSSON, Niclas; HIJAZI, Ziad; EIKELBOOM, John W; EZEKOWITZ, Michael D; GRANGER, Christopher B; LOPES, Renato D; YUSUF, Salim; OLDGREN, Jonas; SIEGBAHN, Agneta. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) levels in relation to risk factors for COVID-19 in two large cohorts of patients with atrial fibrillation. **The European Heart Journal**, [S. l.], p. 1-10, 27 set. 2020.

WANG, Chaofu; XIE, Jing; ZHAO, Lei; FEI, Xiaochun; ZHANG, Heng; TAN, Yun; NIE, Xiu; ZHOU, Luting; LIU, Zhenhua; REN, Yong; YUAN, Ling; ZHANG, Yu; ZHANG, Jinsheng; LIANG, Liwei; CHEN, Xinwei; LIU, Xin; WANG, Peng; HAN, Xiao; WENG, Xiangqin; CHEN, Ying; YU, Ting; ZHANG, Xinxin; CAI, Jun; CHEN, Rong; SHI, Zheng-Li; BIAN, Xiu-Wu. Alveolar macrophage dysfunction and cytokine storm in the pathogenesis of two severe COVID-19 patients. **EBioMedicine**, [S. l.], p. 1-9, 21 jun. 2020.