

## **O papel das comorbidades (hipertensão, obesidades e diabetes) na expressão do receptor ACE 2 na COVID-19: Uma revisão sistemática**

The role of comorbidities (hypertension, obesity and diabetes) in the expression of the ACE 2 receptor in COVID-19: A systematic review

El papel de las comorbilidades (hipertensión, obesidad y diabetes) en la expresión del receptor ACE 2 en COVID-19: Una revisión sistemática

Recebido: 27/03/2025 | Revisado: 31/03/2025 | Aceitado: 31/03/2025 | Publicado: 02/04/2025

### **Letícia Romeira Belchior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5029-9552>  
Pontifícia Universidade Católica, Brasil  
E-mail: [leticiaromeira15@gmail.com](mailto:leticiaromeira15@gmail.com)

### **Leonardo Neres Ferreira**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5320-3242>  
Pontifícia Universidade Católica, Brasil  
E-mail: [leonardoneressf@gmail.com](mailto:leonardoneressf@gmail.com)

### **Eduardo Chaves Ferreira Coelho**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5076-9008>  
Pontifícia Universidade Católica, Brasil  
E-mail: [eduardoccoe@gmail.com](mailto:eduardoccoe@gmail.com)

### **Ana Beatriz Ferro de Melo**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3884-5466>  
Pontifícia Universidade Católica, Brasil  
E-mail: [anabiaferrodemelo@gmail.com](mailto:anabiaferrodemelo@gmail.com)

### **Isadora Garcia de Paula**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8034-6275>  
Pontifícia Universidade Católica, Brasil  
E-mail: [isadora.a.garcia98@gmail.com](mailto:isadora.a.garcia98@gmail.com)

### **Maria Eugênia Ruas Carvalho**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9989-6138>  
Pontifícia Universidade Católica, Brasil  
E-mail: [ruasmariaeugenia@gmail.com](mailto:ruasmariaeugenia@gmail.com)

### **Irmtraut Araci Hoffmann Pfrimer**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3737-0027>  
Pontifícia Universidade Católica, Brasil  
E-mail: [araci@pfrimer.com.br](mailto:araci@pfrimer.com.br)

### **Resumo**

Durante a Pandemia de COVID-19, foram evidenciadas relações entre comorbidades e a gravidade da COVID-19, principalmente relacionadas ao receptor ACE 2, presente em diversos órgãos e responsável pela regulação do sistema renina-angiotensina. A entrada do SARS-CoV-2 nas células desregula o ACE 2, o que aumenta a inflamação e a coagulação, agravando a infecção. Comorbidades como hipertensão, obesidade e diabetes elevam o risco de complicações, tornando essencial entender como essas condições influenciam a evolução da doença. Objetivou-se realizar uma pesquisa sobre o papel das comorbidades (hipertensão, obesidades e diabetes) na expressão do receptor ACE 2 na COVID-19. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura que seguiu as diretrizes do PRISMA e analisou estudos publicados entre 2017 e 2022 nas bases Web of Science, Scielo e PubMed. Após uma triagem rigorosa, 15 artigos foram selecionados para a revisão final. Os resultados mostraram que a obesidade está associada a um pior prognóstico na COVID-19, com redução da expressão de ACE 2 no tecido adiposo após perda de peso, diminuindo a suscetibilidade ao vírus. No caso da diabetes, pacientes com controle glicêmico inadequado e complicações cardiovasculares apresentaram maior risco de complicações. Em relação à hipertensão, a desregulação da angiotensina II pelo SARS-CoV-2 contribui para danos pulmonares, agravando a doença. O estudo concluiu que a expressão aumentada de ACE 2 em pacientes com essas comorbidades agrava a infecção. A perda de peso pode melhorar a regulação do receptor ACE 2. No entanto, são necessários mais estudos, especialmente em idosos, para avaliar o impacto dessas condições na mortalidade por COVID-19.

**Palavras-chave:** COVID-19; ACE 2; Prognóstico; Comorbidades.

### Abstract

During the COVID-19 Pandemic, relationships between comorbidities and the severity of COVID-19 were highlighted, mainly related to the ACE 2 receptor, present in several organs and responsible for regulating the renin-angiotensin system. The entry of SARS-CoV-2 into cells deregulates ACE 2, which increases inflammation and clotting, worsening the infection. Comorbidities such as hypertension, obesity and diabetes increase the risk of complications, making it essential to understand how these conditions influence the progression of the disease. The objective was to carry out research on the role of comorbidities (hypertension, obesity and diabetes) in the expression of the ACE 2 receptor in COVID-19. A systematic review of the literature was carried out that followed the PRISMA guidelines and analyzed studies published between 2017 and 2022 in the Web of Science, Scielo and PubMed databases. After rigorous screening, 15 articles were selected for the final review. The results showed that obesity is associated with a worse prognosis in COVID-19, with reduced expression of ACE 2 in adipose tissue after weight loss, reducing susceptibility to the virus. In the case of diabetes, patients with inadequate glycemic control and cardiovascular complications were at higher risk of complications. In relation to hypertension, the dysregulation of angiotensin II by SARS-CoV-2 contributes to lung damage, worsening the disease. In relation to hypertension, the dysregulation of angiotensin II by SARS-CoV-2 contributes to lung damage, worsening the disease. The study concludes that increased expression of ACE2 in patients with these comorbidities worsens the infection. Weight loss can improve ACE 2 receptor regulation. However, more studies are needed, especially in the elderly, to assess the impact of these conditions on COVID-19 mortality.

**Keywords:** COVID-19; ACE 2; Prognosis; Comorbidities.

### Resumen

Durante la Pandemia de COVID-19 se destacaron las relaciones entre las comorbilidades y la gravedad de la COVID-19, principalmente relacionadas con el receptor ACE 2, presente en varios órganos y responsable de regular el sistema renina-angiotensina. La entrada del SARS-CoV-2 en las células desregula la ACE 2, lo que aumenta la inflamación y la coagulación, empeorando la infección. Comorbilidades como la hipertensión, la obesidad y la diabetes aumentan el riesgo de complicaciones, por lo que es fundamental comprender cómo estas condiciones influyen en la progresión de la enfermedad. El objetivo fue realizar investigaciones sobre el papel de las comorbilidades (hipertensión, obesidad y diabetes) en la expresión del receptor ACE 2 en COVID-19. Se realizó una revisión sistemática de la literatura que siguió las guías PRISMA y analizó estudios publicados entre 2017 y 2022 en las bases de datos Web of Science, Scielo y PubMed. Después de una rigurosa selección, se seleccionaron 15 artículos para la revisión final. Los resultados mostraron que la obesidad se asocia con un peor pronóstico en la COVID-19, con una expresión reducida de ACE 2 en el tejido adiposo después de la pérdida de peso, lo que reduce la susceptibilidad al virus. En el caso de la diabetes, los pacientes con control glucémico inadecuado y complicaciones cardiovasculares tenían mayor riesgo de sufrir complicaciones. En relación con la hipertensión, la desregulación de la angiotensina II por el SARS-CoV-2 contribuye al daño pulmonar, empeorando la enfermedad. En relación con la hipertensión, la desregulación de la angiotensina II por el SARS-CoV-2 contribuye al daño pulmonar, empeorando la enfermedad. El estudio concluye que una mayor expresión de ACE 2 en pacientes con estas comorbilidades empeora la infección. La pérdida de peso puede mejorar la regulación del receptor ACE 2. Sin embargo, se necesitan más estudios, especialmente en personas mayores, para evaluar el impacto de estas condiciones en la mortalidad por COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19; ACE 2; Pronóstico; Comorbilidades.

## 1. Introdução

O Coronavírus SARS-CoV-2 é responsável pela doença COVID-19, podendo ocasionar a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARA). No primeiro semestre de 2020 a COVID-19 atingiu proporções pandêmicas, tornando-se, rapidamente, motivo de preocupação global (Davidson et al., 2020). No Brasil, até o primeiro semestre de 2022, já haviam sido computadas mais de 680 mil mortes (DATASUS, 2022). A manifestação da doença é altamente variável, desde portadores assintomáticos até casos que evoluem para o óbito, podendo acometer as vias aéreas e múltiplos órgãos. A disponibilidade de receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE 2) e as comorbilidades podem aumentar a suscetibilidade e/ou agravo da COVID-19 (Pathangey et al., 2020).

A ACE 2 é um homólogo da ACE que atua no sistema renina-angiotensina (SRA), como protetora dos órgãos contra doenças crônicas e antagonista da ativação do SRA clássico e seu receptor é amplamente expresso no coração, vasos sanguíneos, intestino, pulmão (pneumócitos tipo 2 e macrófagos), rim, testículo e cérebro. Os receptores da ACE 2 medeiam a entrada nas células epiteliais alveolares humanas de três cepas de Coronavírus: SARS-CoV, NL63 e SARS-CoV-2 (Cheng et

al., 2020). A entrada do SARS-CoV-2 desregula acentuadamente os receptores ACE 2, com perda do efeito catalítico no local externo da membrana, provocando efeitos indesejados, como o aumento da inflamação pulmonar e da coagulação (Verdecchia, 2020).

A partir disso, relatórios clínicos de pacientes infectados com SARS-CoV-2 evidenciaram que a infecção e gravidade da COVID-19 está relacionada com fatores de risco e comorbidades (das quais, se incluem a hipertensão, obesidade e a síndrome metabólica), e que esses indivíduos apresentam também variações na expressão de ACE 2 (Bourgonj et al., 2020). Ademais, as taxas de mortalidade nessa doença são mais altas em pacientes com morbidades associadas, abrangendo um desafio particular para pacientes diabéticos (Cristelo et al., 2020).

Logo, é de extrema importância social e epidemiológica traçar a relação entre o perfil dos pacientes (idade, fatores socioambientais e hábitos de vida) e o papel que as condições clínicas (hipertensos, obesos ou diabéticos) têm na expressão do receptor ACE 2 na COVID-19, sendo objeto de estudo para intervenções futuras. Os estudos demonstram que as decisões devem ser individualizadas e que mais pesquisas são necessárias para o estabelecimento de uma boa terapêutica contra a doença (Sieko et al., 2020).

Outrossim, a identificação dessas alterações patológicas é de grande relevância para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento baseadas em evidências para a COVID-19 no futuro, uma vez que não é tão clara a influência das comorbidades citadas anteriormente na evolução da COVID-19 (Shahid et al., 2020).

Objetivou-se realizar uma pesquisa sobre o papel das comorbidades (hipertensão, obesidades e diabetes) na expressão do receptor ACE 2 na COVID-19.

## 2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa de natureza quantitativa em relação à quantidade de artigos selecionados e qualitativa em relação à discussão sobre os artigos (Pereira et al., 2018).

Essa pesquisa configura uma revisão sistemática da literatura e a seleção de artigos científicos que a constituem seguem as orientações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Moher & Liberati, 2015). Essa pesquisa foi realizada a fim de avaliar uma possível relação entre algumas comorbidades na expressão dos receptores para SARS-CoV-2 na COVID-19.

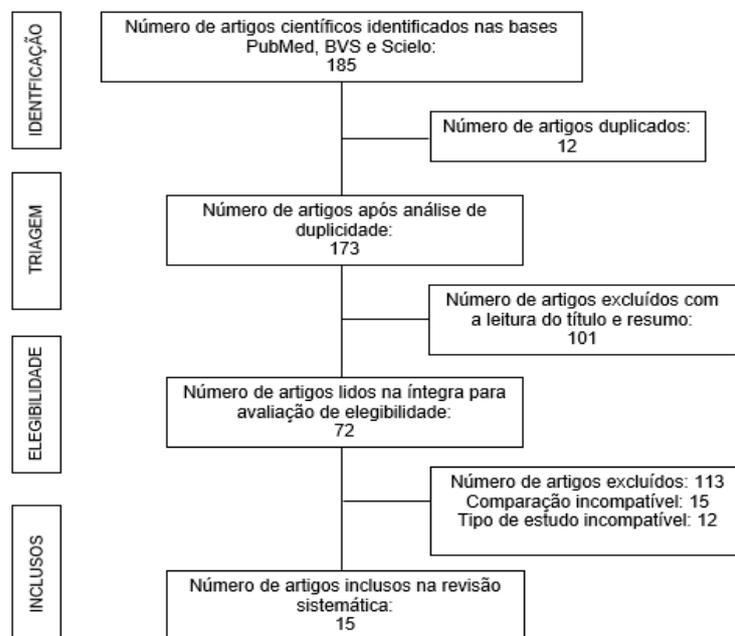
A busca e análise de dados foi feita por meio das bases de dados Web of Science, Scielo e PubMed. Os descritores utilizados, foram: “Hypertension” AND “Ace 2”; “Obesity” AND “Ace 2”; “Diabetes” AND “Ace 2”; “Covid” AND “Comorbidities” AND “Ace 2” e “Covid” AND “Receptor Ace 2”. Dessa maneira, de forma sistemática, utilizou-se como critério de inclusão: artigos disponíveis na íntegra na Língua Inglesa e Portuguesa, nos últimos 5 anos (2017-2022) e que apresentam metodologia descrita de acordo com os objetivos do trabalho. Foram incluídos na busca dados provenientes de estudos de coorte retrospectivos, coorte prospectivos, séries de casos e relatos de casos.

No que tange aos critérios de exclusão: artigos de revisão, em outro idioma que não o inglês ou português, sem resumos disponíveis, estudos realizados em animais, que pertençam à categoria de metanálise e duplicados. Ademais, vale ressaltar que esta pesquisa não foi apreciada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), de acordo com a Resolução nº 466/12 e Resolução nº 510/16, do Conselho Nacional de Saúde, pois os dados coletados foram secundários e de domínio público, sem abordagem direta ou indireta de pacientes.

Foram achados, com as chaves de busca utilizadas e juntando todas as bases selecionadas, 185 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos, 12 foram excluídos por estarem duplicados e 101 por não enquadramento aos pontos a serem avaliados.

Foram então selecionados 72 artigos para a leitura completa. Destes, 57 foram excluídos por não se adequarem aos objetivos propostos, restando 15 artigos para a revisão sistemática, conforme demonstrado na Figura 1.

**Figura 1** - Critérios de elegibilidade do estudo.



Fonte: Dados da pesquisa.

### 3. Resultados

Os 15 artigos foram analisados e descritos no Quadro 1.

**Quadro 1** - Artigos selecionados para o estudo.

Título	Autor/Ano	Comorbidade	Receptor aumentado ou diminuído	Relação de gravidade do receptor ACE 2 e COVID 19
Effects of Weight Loss on Adipose and Muscular Neuropilin 1 mRNA Expression in Obesity: Potential Implication in SARS-CoV-2 Infections?	Soll et al., (2022)	Obesidade	Aumentado	Grupo amostral de 143 pessoas, com idade > 18 anos, a expressão do receptor ACE 2 agravou a COVID 19.
Characteristics of patients with diabetes hospitalised for COVID-19 infection-a brief case series report	Conway et al., (2020)	Diabetes	Aumentado	Grupo amostral de 71 pessoas, com idade > 18 anos, a expressão do receptor ACE 2 agravou a COVID 19.
Obesity and clinical outcomes in COVID-19 patients without comorbidities, a post-hoc analysis from ORCHID trial	Yu et al., (2022)	Obesidade	Aumentado	Grupo amostral de 116 pessoas, com idade > 18 anos, a expressão do receptor ACE 2 agravou a COVID 19.
Glycated ACE2 reduces anti-remodeling effects of renin-angiotensin system inhibition in human diabetic hearts	Marfella, (2022)	Diabetes	Aumentado	Grupo amostral de 54 pessoas, com idade > 18 anos, a expressão do receptor ACE 2 agravou a COVID 19.

Resveratrol supplementation reduces ACE2 expression in human adipose tissue.	De light et al., (2021)	Hipertensão	Aumentado	Grupo amostral de 34 pessoas, com idade > 18 anos, a expressão do receptor ACE 2 agravou a COVID 19.
Metabolic impact of weight loss induced reduction of adipose ACE-2 - Potential implication in COVID-19 infections?	Li et al., (2020)	Obesidade	Aumentado	Grupo amostral de 93 pessoas, com idade > 18 anos, a expressão do receptor ACE 2 agravou a COVID 19.
Impact of diabetes on COVID-19 prognosis beyond comorbidity burden: the CORONADO initiative	Cariou et al., (2022)	Diabetes	Aumentado	Grupo amostral de 62 pessoas, com idade > 18 anos, a expressão do receptor ACE 2 agravou a COVID 19.
Efficacy of Losartan in Hospitalized Patients With COVID-19-Induced Lung Injury: A Randomized Clinical Trial	Puskarich et al., (2022)	Hipertensão	Aumentado	Grupo amostral de 47 pessoas, com idade > 18 anos, a expressão do receptor ACE 2 agravou a COVID 19.
Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial	Bauer, (2021)	Hipertensão	Aumentado	Grupo amostral de 73 pessoas, com idade > 18 anos, a expressão do receptor ACE 2 agravou a COVID 19.
Randomized elimination and prolongation of ACE inhibitors and ARBs in coronavirus 2019 (REPLACE COVID) Trial Protocol	Brown et al., (2020)	Diabetes	Aumentado	Grupo amostral de 43 pessoas, com idade > 18 anos, a expressão do receptor ACE 2 agravou a COVID 19.
Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19).	(Bourgonj et al., (2020)	Obesidade	Aumentado	Grupo amostral de 113 pessoas, com idade > 18 anos, a expressão do receptor ACE 2 agravou a COVID 19.
COVID-19: The Influence of ACE Genotype and ACE-I and ARBs on the Course of SARS-CoV-2 Infection in Elderly Patients.	Sieko et al., (2020)	Hipertensão	Aumentado	Grupo amostral de 24 pessoas, com idade > 18 anos, a expressão do receptor ACE 2 agravou a COVID 19.
COVID-19 and Older Adults: What We Know.	Shahid et al., (2020)	Obesidade	Aumentado	Grupo amostral de 55 pessoas, com idade > 18 anos, a expressão do receptor ACE 2 agravou a COVID 19.
Medication adherence during adjunct therapy with statins and ace inhibitors in adolescents with type 1 diabetes	Niechciał et al., (2020)	Diabetes	Aumentado	Grupo amostral de 36 pessoas, com idade > 18 anos, a expressão do receptor ACE 2 agravou a COVID 19.
Risk of hospitalized and non-hospitalized gastrointestinal bleeding in allhat trial participants receiving diuretic, ace-inhibitor, or calcium-channel blocker	Du et al., (2020)	Diabetes	Aumentado	Grupo amostral de 62 pessoas, com idade > 18 anos, a expressão do receptor ACE 2 agravou a COVID 19.

Fonte: Dados da pesquisa.

#### 4. Discussão

A partir da análise dos dados contidos nos estudos analisados, no que se refere à obesidade, um deles, organizado por meio de caso-controle com 143 indivíduos (idade > 18 anos; índice de massa corporal  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, 78% do sexo feminino), durante 6 meses, deixou nítido que, neuropilin 1 (NRP-1) diminuiu em indivíduos com redução mais forte da expressão de

mRNA de ACE 2 adiposo ( $r = 0,250$ ;  $p = 0,032$ ), ou seja, a redução de NRP-1 e ACE 2 indica uma menor suscetibilidade do tecido adiposo para SARS-CoV-2 e que foi visível após a redução do peso corporal, demonstrando que fatores de obesidade evidenciam pior prognóstico para casos de infecção por COVID-19 (Soll, 2022). Outrossim, um estudo com 116 pacientes hospitalizados com COVID-19 demonstrou que o percentual de obesidade em pacientes com COVID-19 sem comorbidades foi de 54,3% (63/116). A alta aos 28 dias ocorreu em 56/63 (84,2%) pacientes obesos e 51/53 (92,2%) não obesos com COVID-19 sem comorbidades. Assim, esse estudo reafirma que a obesidade foi associada ao tempo prolongado de internação hospitalar na COVID-19 (Yu, 2022).

Sabendo ainda que, o ACE 2 é altamente expresso no tecido adiposo (AT), tornando o AT um reservatório potencial de SARS-CoV-2, contribuindo para a disseminação viral maciça em pacientes com COVID-19 com obesidade, um estudo demonstrou que a obesidade está de fato ligada ao pior prognóstico na COVID, mas que, a suplementação de resveratrol reduz ACE 2 em AT (De ligt, 2021, Shahid et al., 2020). Outro trabalho, com 143 indivíduos (idade > 18 anos;  $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) avaliou a redução de peso dietético de 12 semanas desses pacientes. Depois, os indivíduos foram randomizados para uma intervenção de estilo de vida de 12 meses ou um grupo controle (ensaio de manutenção de adultos) e a partir disso ficou evidenciado que a perda de peso resultou em um declínio de ACE-2 AT (29,0 (20,0-47,9) vs. 21,0 (13,0-31,0);  $p = 1,6 * 10^{-7}$ ) (Li, 2020).

No que se refere à diabetes, uma série de casos de natureza retrospectiva, em idosos, demonstrou-se que o diabetes é um fator de risco para a infecção por COVID-19, isso porque, em um total de 71 pacientes com COVID-19 admitidos pelo estudo, 16 (22,5%) pacientes tinham diabetes e estes, quando hospitalizados por COVID-19 possuíam um prognóstico pior, isso porque, tinham associadas também mais comorbidades, como obesidade, secundária à esse quadro clínico. Outras complicações de pacientes com diabetes e infecção por COVID-19 incluíam diabetes de longa duração, controle glicêmico menos rigoroso e uso comum de inibidores da ECA, BRAs e AINEs (Conway, 2020). Além disso, níveis elevados de hemoglobina glicada (HbA1c) correlacionaram-se com um risco elevado de desfechos cardiovasculares adversos que agravam outra doença simultânea, como a COVID-19 (Marfella, 2022).

Contudo, como o diabetes é tipicamente uma doença de idade avançada, ainda não está claro se o diabetes continua sendo um fator de risco para COVID-19 além da idade avançada e das comorbidades associadas. Dessa maneira, um estudo de coorte demonstrou que o diabetes na COVID foi associado ao risco de internação, mas não ao risco de morte, em até 28 dias após a admissão no hospital (Brown et al., 2020; Cariou, 2022; DU et al., 2020; Niechci et al., 2020).

Por fim, no que se refere à hipertensão, a entrada viral do SARS-CoV-2 pode interromper a homeostase da angiotensina II (AII), contribuindo para a lesão pulmonar induzida por COVID-19. Dessa forma, estudos demonstraram que a entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas depende da enzima conversora de angiotensina 2, que pode ser regulada positivamente por inibidores do sistema renina-angiotensina (RAS). Pacientes acima de 18 anos, com hipertensão e que tiveram COVID foram avaliados, o desfecho primário foi o escore máximo de avaliação sequencial de falência de órgãos (SOFA) em 30 dias, onde a morte foi pontuada com o escore SOFA máximo alcançável (Bauer et al., 2021; De light et al., 2021; Puskarich et al., 2022).

Em concordância, um estudo controlado randomizado internacional multicêntrico de 31 de março de 2020 e os participantes foram randomizados para continuação ou retirada de seu IECA ou BRA ambulatorial de longo prazo após a hospitalização com COVID-19 teve como desfecho primário complicações na duração da ventilação mecânica, duração da substituição renal ou terapia vasopressora e gravidade da disfunção de múltiplos órgãos (Joshua D et al., 2020). Ademais, outros estudos demonstraram que a expressão de ACE 2 é aumentada quando há a presença de hipertensão, o que eleva a ocorrência e gravidade da COVID-19, principalmente em idosos (Sieko et al., 2020).

## 5. Conclusão

A partir desse estudo é notória a relação das comorbidades vistas: hipertensão, diabetes e obesidade, com o acometimento por COVID-19, sendo que nas pesquisas analisadas, a expressão do receptor ACE 2 encontrava-se elevada quando o paciente já possuía um dos fatores de risco prévios e com isso a gravidade da COVID-19 era maior.

Ficou evidenciado que o declínio da expressão de ACE 2 nos estudos apresentados, foi induzido pela perda de peso, o que foi relevante no contexto da regulação negativa de ACE 2 pelo SARS-CoV-2. Ademais, a hipertensão e diabetes também influenciam diretamente na alteração desse receptor e no acometimento da COVID.

Entretanto percebe-se uma inespecificidade nas conclusões dos dados, quando esses fatores de risco estão ligados à idade avançada. Por isso, outros ensaios prospectivos maiores são necessários para avaliar o papel da hipertensão, obesidade e diabetes, principalmente, nas mortes e em grupos amostrais de idosos, relacionadas à COVID-19.

## Referências

- Bauer, A., Schreinlechner, M., Sappler, N., et al. (2021). Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): A prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(8), 863–872.
- Bourgonje, A. R., Abdulle, A. E., Timens, W., Hillebrands, J. L., Navis, G. J., Gordijn, S. J., Bolling, M. C., Dijkstra, G., Voors, A. A., Osterhaus, A. D., van der Voort, P. H., Mulder, D. J., & van Goor, H. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Pathology*, 251(3), 228–248. <https://doi.org/10.1002/path.5471>
- Brown, J. D., Smith, S. M., Strotmeyer, E. S., et al. (2020). Comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on response to a physical activity intervention in older adults: Results from the Lifestyle Interventions and Independence for Elders Study. *The Journals of Gerontology: Series A*, 75(5), 1010–1016.
- Cariou, B., Wargny, M., Boureau, A. S., et al. (2022). Impact of diabetes on COVID-19 prognosis beyond comorbidity burden: The CORONADO initiative. *Diabetologia*, 65(9), 1436–1449.
- Cheng, H., Wang, Y., & Wang, G. Q. (2020). Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 92(7), 726–730. <https://doi.org/10.1002/jmv.25785>
- Conway, J., Gould, A., Westley, R., et al. (2020). Characteristics of patients with diabetes hospitalised for COVID-19 infection: A brief case series report. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 169, 108460.
- Cristelo, C., Azevedo, C., Marques, J. M., Nunes, R., & Sarmento, B. (2020). SARS-CoV-2 and diabetes: New challenges for the disease. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 164, 108228. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108228>
- Davidson, A. M., Wysocki, J., & Batlle, D. (2020). Interaction of SARS-CoV-2 and other coronaviruses with ACE (angiotensin-converting enzyme)-2 as their main receptor: Therapeutic implications. *Hypertension*.
- De Ligt, M., Hesselink, M. K. C., Jorgensen, J., et al. (2021). Resveratrol supplementation reduces ACE2 expression in human adipose tissue. *Adipocyte*, 10(1), 408–411.
- Du, X. L., Simpson, L. M., Tandy, B. C., et al. (2021). Risk of hospitalized and non-hospitalized gastrointestinal bleeding in ALLHAT trial participants receiving diuretic, ACE-inhibitor, or calcium-channel blocker. *PLOS ONE*, 16(11), e0260107. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260107>
- Li, L., Spranger, L., Soll, D., et al. (2020). Metabolic impact of weight loss induced reduction of adipose ACE-2: Potential implication in COVID-19 infections? *Metabolism*, 113, 154401.
- Marfella, R., D'Onofrio, N., Mansueto, G., et al. (2022). Glycated ACE2 reduces anti-remodeling effects of renin-angiotensin system inhibition in human diabetic hearts. *Cardiovascular Diabetology*, 21(1), 146.
- Ministério da Saúde, Datasus. (2021). Informações de saúde. Recuperado de [https://susanalitico.saude.gov.br/extensions/covid-19\\_html/covid-19\\_html.html](https://susanalitico.saude.gov.br/extensions/covid-19_html/covid-19_html.html)
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G., The PRISMA Group. (2015). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLOS Medicine*, 6(7), e100097.
- Niechcial, E., Acerini, C. L., Chiesa, S. T., et al. (2020). Medication adherence during adjunct therapy with statins and ACE inhibitors in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 43(5), 1070–1076.
- Pathangey, G., Fadadu, P. P., Hospodar, A. R., & Abbas, A. E. (2021). Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19: Patients, comorbidities, and therapies. *American Journal of Physiology - Lung Cell and Molecular Physiology*, 320(3), L301–L330. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00259.2020>
- Pereira A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Editora UAB/NTE/UFMS

Puskarich, M. A., Ingraham, N. E., Merck, L. H., et al. (2022). Efficacy of losartan in hospitalized patients with COVID-19-induced lung injury: A randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 5(3), e222735.

Shahid, Z., Kalayanamitra, R., McClafferty, B., Kepko, D., Ramgobin, D., Patel, R., Aggarwal, C. S., Vunnam, R., Sahu, N., Bhatt, D., Jones, K., Golamari, R., & Jain, R. (2020). COVID-19 and older adults: What we know. *Journal of the American Geriatrics Society*, 68(5), 926–929. <https://doi.org/10.1111/jgs.16472>

Sieko, J., Kotowski, M., Bogacz, A., Lechowicz, K., Drozdal, S., Rosik, J., Sietnicki, M., Sieko, M., & Kotfis, K. (2020). COVID-19: The influence of ACE genotype and ACE-I and ARBs on the course of SARS-CoV-2 infection in elderly patients. *Clinical Interventions in Aging*.

Soll, D., Beer, F., Spranger, L., et al. (2022). Effects of weight loss on adipose and muscular neuropilin 1 mRNA expression in obesity: Potential implication in SARS-CoV-2 infections? *Obesity Facts*, 15(1), 90–98.

Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A., & Angeli, F. (2020). The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Internal Medicine*, 76, 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>

Yu, P., Tan, Z., Li, Z., et al. (2022). Obesity and clinical outcomes in COVID-19 patients without comorbidities: A post-hoc analysis from ORCHID trial. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 936976.