



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

LÍVIA MARIA MEDEIROS DE QUEIROZ

**AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE LESÃO RENAL
AGUDA EM PACIENTES INTERNOS ACOMETIDOS
POR COVID-19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

JOÃO PESSOA/PB
Novembro – 2021

LÍVIA MARIA MEDEIROS DE QUEIROZ

**AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE LESÃO RENAL AGUDA EM
PACIENTES INTERNOS ACOMETIDOS POR COVID-19: UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação de Farmácia, do Centro de
Ciências da Saúde, da Universidade Federal
da Paraíba, como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Isabele Beserra Santos Gomes

JOÃO PESSOA/PB
Novembro - 2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

Q3a Queiroz, Livia Maria Medeiros de.
 Avaliação da incidência de lesão renal aguda em
 pacientes internos acometidos por COVID-19 : uma
 revisão bibliográfica / Livia Maria Medeiros de
 Queiroz. - João Pessoa, 2021.
 55 f. : il.

 Orientação: Isabele Beserra Santos Gomes.
 TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

 1. Lesão renal aguda. 2. COVID-19. 3. UTI. I. Gomes,
 Isabele Beserra Santos. II. Título.

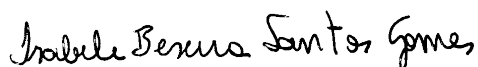
UFPB/CCSCDU 616.61-002

LÍVIA MARIA MEDEIROS DE QUEIROZ

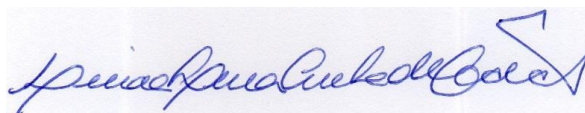
**AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE LESÃO RENAL AGUDA EM
PACIENTES INTERNOS ACOMETIDOS POR COVID-19: UMA
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do Curso de
Graduação de Farmácia, do Centro de
Ciências da Saúde, da Universidade Federal
da Paraíba, como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 22 de novembro de 2021.



Profa. Dra. Isabele Beserra Santos Gomes
Universidade Federal da Paraíba – UFPB



Profa. Dra. Luciana Lucena Aranha de Macedo
Universidade Federal da Paraíba – UFPB



Farmacêutica Me. Giovanna Gusmão Zenaide Nóbrega Albuquerque
Hospital Universitário Lauro Wanderley – HULW – EBSEH

Ele fortalece o cansado e dá grande vigor ao que está sem forças. Até os jovens se cansam e ficam exaustos, e os moços tropeçam e caem; mas aqueles que esperam no Senhor renovam as suas forças. Voam alto como águias, correm e não ficam exaustos, andam e não se cansam. ”

Isaías 40:29-31

AGRADECIMENTOS

À Deus, que na Sua Bondade infinita me sustentou durante momentos difíceis, e a cada passo me guiou para um caminho de forma que possa exercer minha verdadeira vocação e o servir e exaltar em todos os momentos de minha vida.

Aos meus pais José Leomax e Judenice Maria, que fizeram o possível e o impossível para que esse momento se concretizasse. Seja isso no âmbito financeiro ou emocional. Que comigo sorriram e choraram ao decorrer desses seis anos, que não só fazem parte da minha história, mas são a motivação dela. Ao meu irmão Lucas Medeiros por todo apoio e imensurável ajuda durante toda a vida, especialmente nesses últimos meses. Vocês são a minha estrutura.

À minha tia-mãe Consuelo Medeiros (*in memorian*), a quem dedico este trabalho, que sempre me foi suporte, acolhimento e amor. Que tão bem me cuidou ao longo dos anos, mas hoje não pôde estar presente nesse momento pois está muito melhor acolhida no céu.

À minha tia Ceição, vovó Conceição e Vovô Manoel (*in memorian*) que de braços abertos me acolheram em uma cidade que não era a minha, mas passou a ser. Aos meus avós Sabina Maria e João Vieira; e tia avó Zulmira Medeiros que tanto contribuíram para a minha educação. Sem vocês eu não estaria aqui.

Ao meu namorado Pablo Mesquita que foi peça fundamental para o desenvolvimento desse trabalho. Obrigada por todas as horas estendidas comigo no computador, paciência, apoio e incentivo. Aos meus amigos Camila Maciel, Thaíse Caroline, Géssyca Núcia, Cleyton Oliveira, Luanna Oliveira, Rickia Cavalcanti e Carlos Eduardo que tornaram esses seis anos de graduação mais leves, divertidos e cheio de abraços.

À minha orientadora Isabele Beserra, que com tanta paciência e empatia me ajudou nos altos e baixos ao decorrer de três anos dessa

graduação. Obrigada por toda confiança, ensinamentos e por tornar os momentos estressantes mais leves e descontraídos. À banca examinadora Luciana Aranha e Giovanna Gusmão pela atenção e disponibilidade para contribuir com esse trabalho.

Aos meus professores do ensino superior que tanto me acrescentaram no desenvolvimento profissional e pessoal. Obrigada por todas as horas dedicadas à nossa edificação educacional que foi feita com tanta excelência, mesmo diante das dificuldades cotidianas e atípicas.

À Universidade Federal da Paraíba que me acolheu e proporcionou experiências acadêmicas únicas no âmbito de pesquisa, monitoria e extensão.

A todos que fizeram parte da minha história pessoal ou acadêmica.

QUEIROZ, L. M. M. Avaliação da incidência de lesão renal aguda em pacientes internos acometidos por covid-19: uma revisão bibliográfica. Curso de Farmácia. Trabalho de Conclusão de Curso, CCS/UFPB. João Pessoa-PB, 2021.

RESUMO

A COVID-19 trata-se de uma síndrome respiratória aguda causada pelo vírus SARS-CoV-2, que em casos mais graves, pode levar o paciente a hospitalização por insuficiência respiratória e, em alguns casos, encaminhamento para a unidade de terapia intensiva (UTI). A lesão renal aguda (LRA) é uma condição frequentemente observada em pacientes hospitalizados, principalmente em unidades de terapia intensiva. Na hospitalização de pacientes com COVID-19 essa frequência aparenta ser ainda maior. O presente trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre a incidência do desenvolvimento de lesão renal aguda em pacientes hospitalizados acometidos pela COVID-19. Os dados foram obtidos a partir da base de dados *PubMed*, de onde foram selecionados quarenta artigos que abordassem o tema. A média de incidência de doença renal aguda nos estudos revisados foi de 33,8%. As comorbidades mais relatadas foram hipertensão arterial sistêmica (45,2%) e diabetes mellitus (26,2%). Dentre os pacientes dos estudos analisados, a taxa de mortalidade para aqueles que desenvolveram LRA foi de 44% $\pm$ 20,6 e 17,4% $\pm$ 13,25 necessitaram de submissão a hemodiálise. Os mecanismos de dano renal relatados são multifatoriais, desde dano direto, até nefrotoxicidade medicamentosa e uso de ventilação mecânica. Concluímos que a incidência de insuficiência renal aguda em pacientes hospitalizados acometidos com COVID-19 é alta e está diretamente relacionada a uma maior taxa de mortalidade dos indivíduos.

Palavras-chaves: Lesão Renal Aguda, COVID-19, UTI

QUEIROZ, L. M. M. Assessment of the incidence of acute kidney injury in inpatients affected by covid-19: a literature review. Curso de Farmácia. Trabalho de Conclusão de Curso, CCS/UFPB. João Pessoa-PB, 2021.

ABSTRACT

COVID-19 is an acute respiratory syndrome caused by the SARS-CoV-2 virus, which in more severe cases can lead the patient to hospitalization for respiratory failure and, in some cases, referral to the intensive care unit (ICU). Acute kidney injury (AKI) is a condition frequently seen in hospitalized patients, especially in intensive care units. In the hospitalization of patients with COVID-19, this frequency appears to be even higher. This study aimed to carry out a literature review on the incidence of the development of acute kidney injury in hospitalized patients affected by COVID-19. Data were obtained from the PubMed database, from which forty articles that addressed the topic were selected. The mean incidence of acute kidney disease in the reviewed studies was 33.8%. The most reported comorbidities were systemic arterial hypertension (45.2%) and diabetes mellitus (26.2%). Among patients in the present studies, the mortality rate for those who developed ARF was 44% $\pm$ 20.6; those who required submission to hemodialysis had an average of 17.4% $\pm$ 13.25. The mechanisms of renal damage reported are multifactorial, ranging from direct damage to drug-induced nephrotoxicity and the use of mechanical ventilation. We conclude that the incidence of acute renal failure in hospitalized patients with COVID-19 is high and is directly related to a higher mortality rate among individuals.

Keywords: Acute Kidney Injury, COVID-19, ICU

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resumo das informações acerca da incidência de doença renal aguda em pacientes internos acometidos pela COVID-19 nos artigos revisados.....	34
Tabela 2. Incidência de comorbidades em pacientes hospitalizados com COVID-19 nos referidos estudos analisados	37
Tabela 3. Percentual de pacientes acometidos com COVID-19 com insuficiência renal aguda que necessitaram de hemodiálise e a taxa de mortalidade dos pacientes acometidos com COVID-19 que desenvolveram IRA nos respectivos estudos revisados	41

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1. Fórmula de Cockcroft & Gault para determinação do <i>clearance</i> de creatinina.....	17
Quadro 2. Fórmula MDRD simplificada para determinação do <i>clearance</i> de creatinina	17
Quadro 3. Classificação proposta para lesão renal aguda RIFLE.....	19
Quadro 4. Classificação proposta para lesão renal aguda AKIN	19
Quadro 5. Classificação proposta para lesão renal aguda KDIGO	20
Figura 1. Principais comorbidades relatadas nos referidos estudos selecionados.....	40

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACKR2	Receptor atípico de quimiocina 2
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
Ang (1-7)	Angiotensina (1-7)
Ang II	Angiotensina II
BKB1R	Receptor de Bradicinina 1
CCL14	Ligante 14 da quimiocina
CCL2	Proteína 1 quimioatraente de monócitos
CCL3	Proteína inflamatória 1 α dos macrófagos
CCL5	Ligante 5 de quimiocina CC
CrS	Creatinina Sérica
CrSR	Creatinina Sérica de Referência
DAMPS	Padrões Moleculares Associados da Danos
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECA 2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IL-1β	Interleucina 1 beta
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IRA	Insuficiência Renal Aguda
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KKS	Sistema Calicreína-Cinina
LRA	Lesão renal aguda
LRC	Lesão Renal Crônica
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
NBR	Norma Brasileira Regulamentadora
NTA	Necrose Tubular Aguda
PAMPS	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
RFD	Ritmo de Filtração Glomerular

RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss and End Stage Kidney</i>
<i>Disease</i>	
RRT	Terapia de Substituição Renal
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TNF α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REFERENCIAL TEÓRICO	16
2.1. Lesão renal aguda	16
2.1.1. Critérios de diagnóstico da lesão renal aguda	17
2.1.2. Incidência de lesão renal aguda em pacientes críticos	20
2.2. COVID-19	21
2.2.1. Mecanismos de dano renal	22
2.2.1.1. Superativação da via da angiotensina II.....	23
2.2.1.2. Tempestade de citocinas	24
2.2.1.3. Rabdomiólise	26
2.2.1.4. Crosstalk de órgãos	27
2.3. Aspectos laboratoriais da LRA	28
2.4. Conduta clínica da LRA	29
3. OBJETIVOS	31
3.1. Gerais	31
3.2. Específicos	31
4. METODOLOGIA	32
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
6. CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS	46

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 trata-se de uma infecção respiratória aguda causada pelo vírus SARS-CoV-2, também chamado de novo coronavírus. Um dos principais problemas associados à infecção, é sua alta taxa de disseminação, que resultou em um estado pandêmico e milhares de mortes ao redor do mundo (ZUNYOU; MCGOOGAN, 2020). Os sintomas são variados, e vão desde tosse seca, febre, dor de cabeça e fadiga nos casos mais leves (cerca de 80%) até dificuldade respiratória e insuficiência respiratória, em casos que precisam de hospitalização e encaminhamento para a unidade de terapia intensiva (UTI) quando necessário (KAMAL, 2021).

Estudos apontam uma forte correlação entre a presença de fatores de risco (como idade e presença de comorbidades) e o agravamento da doença, onde observamos uma maior probabilidade de necessidade de UTI (BIALEK. 2020). A lesão renal aguda (LRA) é uma condição frequentemente observada em pacientes criticamente enfermos, particularmente naqueles com infecções graves, e tem sido associada a um alto risco de morbidade e mortalidade (PEERAPORNROTANA, 2019).

Em pacientes hospitalizados com COVID-19 a ocorrência de doença renal aguda é comum, podendo variar desde 0,5 até a 80% (HIRSCH, 2020). Muitos estudos destacaram alterações no sedimento urinário, como hematúria e proteinúria, e até mesmo evidências de excreção urinária de SARS-CoV-2, o que sugere a presença de um reservatório renal para o vírus (GABARRE, 2020).

A fisiopatologia da doença renal aguda associada a COVID-19 pode estar relacionada a mecanismos inespecíficos, mas também a mecanismos específicos da COVID-19 (GABARRE, 2020). Dentre eles, cabe destaque à lesão celular direta resultante da ligação entre a proteína *spike* do vírus e a ECA2 (enzima conversora de angiotensina tipo 2), que possibilita a entrada viral na célula. Este receptor é altamente expresso no rim e promove a regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (YAN, 2020).

Estudos levantam a hipótese de que indivíduos com diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica (HAS) se encontram em maior risco frente à COVID-19 por expressarem em maior quantidade a ECA2 (devido a um mecanismo compensatório) (FANG, 2020).

Diante do atual contexto, se faz importante um estudo acerca do tema, de forma que seja proporcionado maior conhecimento acerca da correlação entre COVID-19 e lesão renal aguda, com o intuito de estimular estudos posteriores.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 LESÃO RENAL AGUDA

A lesão renal aguda (LRA) ou insuficiência renal aguda (IRA) é caracterizada pela perda rápida da função renal de filtração glomerular, trata-se de uma síndrome caracterizada pela queda abrupta na capacidade de excreção renal, que cursa com elevação transitória dos níveis de nitrogenados não proteicos como creatinina e ureia. Foi proposto o termo lesão renal aguda para refletir toda a abrangência de insuficiência renal aguda, uma vez que o declínio da função renal, geralmente, é secundário a alguma lesão que leva a alterações funcionais ou estruturais no rim, que podem variar de leve e autolimitada a grave e persistente. (AW et al, 2016; LEWINGTON et al, 2016).

A etiologia da lesão renal aguda é dividida de acordo com o princípio fisiopatológico em LRA pré-renal, renal e pós-renal. A lesão pré-renal está associada a uma perfusão renal prejudicada, seus principais causadores são: hipotensão arterial e hipovolemia (hemorragias, diarreias, queimaduras). No que diz respeito à lesão renal propriamente dita, a principal causa é a necrose tubular aguda (NTA), outras causas que podem ser destacadas: nefrites tubulo-intersticiais (drogas, infecções), pielonefrites, glomerulonefrites e necrose cortical. É comum também NTA séptica ou nefrotóxica, IRA vascular, por glomerulopatias ou IRA hepatorenal. As causas pós-renais estão mais associadas a obstrução do trato urinário, como obstrução por cálculos, traumas, coágulos, tumores e fibrose retroperitoneal. (PETEJOVA et al 2019; KELLUM et al, 2021; SBN, 2007).

Os dados da literatura apontam que a LRA em pacientes hospitalizados possui etiologia multifatorial, uma vez que o indivíduo está submetido a uma combinação de fatores predisponentes para o seu desenvolvimento, como hipovolemia, utilização de medicamentos nefrotóxicos, doenças hemodinâmicas e sepse. Trata-se de uma condição clínica recorrente e grave em usuários criticamente enfermos e está associada a uma elevada taxa de morbidade e mortalidade. (SANTOS et al, 2015).

2.1.1 CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DE LESÃO RENAL AGUDA

O diagnóstico da LRA é realizado através dos valores séricos advindos do *clearance* estimado de creatinina, que possibilitam inferir o nível real da função renal (RFG). Duas fórmulas são disponibilizadas pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, que consistem na equação de Cockcroft & Gault e na do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), também conhecida como fórmula de Levey. Segue abaixo os quadros com cálculos para ambas as fórmulas (SBN, 2007):

Quadro 01. Fórmula de Cockcroft & Gault para determinação do *clearance* de creatinina

$$\text{Clearance de creatinina (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Idade}) \times \text{Peso}}{(72 \times \text{Cr})}$$

$$\text{Mulheres: } \text{Clearance de creatinina} \times 0,85$$

FONTE: Adaptado de SBN, 2007

Quadro 02. Fórmula MDRD simplificada para determinação do *clearance* de creatinina

$$\text{Clearance de creatinina (ml/min)} = 186 \times \text{Cr}^{-1,154} \times \text{Idade}^{-0,203}$$

$$\text{Mulheres} = \text{Clearance de creatinina} \times 0,742$$

$$\text{Negros} = \text{Clearance de creatinina} \times 1,21$$

FONTE: Adaptado de SBN, 2007

Não há na literatura um consenso para a definição da LRA, entretanto, em 2004, o *Acute Dialysis Quality Initiative*, um grupo de nefrologistas, publicou a classificação de RIFLE numa tentativa de uniformizar a definição da lesão renal aguda. Outros também reconhecidos são AKIN e KDIGO. Os critérios *Risk, Injury, Failure, Loss and End-Stage Kidney Disease* (RIFLE) e *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) possuem três graus de gravidade com base nas alterações da creatinina sérica, nível ou débito urinário, e o pior desses dois critérios é usado para definir o grau. Tais

classificações forneceram definições atualizadas da LRA que englobam o espectro completo da síndrome, desde pequenos aumentos de creatinina sérica até a necessidade de terapia de substituição renal (RRT). Com os métodos RIFLE e AKIN, houve o estabelecimento de uma estrutura para realizar o diagnóstico e designar o estágio da LRA, mas outras modificações foram necessárias para atender a complexidade clínica da LRA. Nesse contexto, em 2012 o grupo internacional de guidelines *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) definiu os critérios de diagnóstico para LRA mais utilizados atualmente (KELLUM et al, 2021).

A denominação RIFLE remete aos seguintes estágios: *Risk* (risco de desenvolvimento de disfunção renal); *Injury* (injúria/lesão renal); *Failure* (falência da função renal); *Loss* (perda da função renal) e *End stage renal disease* (doença renal em estágio terminal), demonstrados no Quadro 03. Os três primeiros estágios são referentes a graus de gravidade da lesão renal e são avaliadas por alterações nos valores séricos da creatinina ou na taxa de filtração glomerular (TFG) e na redução do fluxo urinário. Os últimos critérios possuem caráter evolutivo e são caracterizados pela duração da perda da função renal. O estágio da LRA é determinado pelo mais grave entre os dois parâmetros, a alteração do nível de creatinina sérica ou taxa de filtração glomerular (TFG) e o fluxo urinário (WAHRHAFTIG et al, 2012).

Quadro 03: Classificação proposta para lesão renal aguda RIFLE

Classificação RIFLE	Critério TFG	Critério débito urinário
Risco (<i>Risk</i>)	Aumento SCr x 1,5 ou diminuição da TFG > 25%	Diurese < 0,5mL/Kg/h em 6h
Lesão (<i>Injury</i>)	Aumento SCr x 2 ou diminuição da TFG > 50%	Diurese < 0,5mL/Kg/h em 12h
Falência (<i>Failure</i>)	Aumento SCr x 3 ou diminuição da TFG > 75% ou SCr > 4mg/dL	Diurese < 0,3mL/Kg/h em 24h ou anúria por 24h
Perda da função renal (<i>Loss</i>)	Perda completa da função renal por > 4 semanas	
Estágio final de doença renal (<i>End-stage kidney disease</i>)	Necessidade de diálise > 3 meses	

RIFLE: *Risk, Injury, Failure, Loss and End-Stage Kidney Disease*; TFG: Taxa de Filtração Glomerular; CrS: Creatinina sérica. Adaptado de WAHRHAFTIG et al, 2013.

De acordo com a classificação AKIN, a LRA é caracterizada pela redução abrupta da função renal em até 48 horas, onde pode ocorrer alterações nos valores séricos de creatinina e redução do fluxo urinário (MEHTA et al, 2003). Os valores utilizados como referência para esse critério de diagnóstico encontram-se no Quadro 04..

Quadro 04: Classificação proposta para lesão renal aguda AKIN

Estágio	Critério CrS	Critério débito urinário
Estágio 1	CrS $\geq$ 0,3mg/dL ou CrS basal $\geq$ 150-200% (1,5 a 2x)	<0,5mL/kg/h em 6h
Estágio 2	CrS basal >200-300% (> 2 a 3x)	<0,5mL/kg/h em 12h
Estágio 3	CrS > 4,0mg/dL ou CrS basal >300% (> 3 x)	<0,3mL/kg/h em 24h ou anúria por 12h

RIFLE: *Risk, Injury, Failure, Loss and End-Stage Kidney Disease*; TFG: Taxa de Filtração Glomerular; CrS: Creatinina sérica. Adaptado de WAHRHAFTIG et al, 2013.

E por último, no Quadro 05 se encontram os valores de referência adotados pelo *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).

Quadro 05. Classificação proposta para lesão renal aguda KDIGO

Estágio	Critério CrS	Critério débito urinário
Estágio 1	Aumento de 1,5 a 1,9 x CrS ou aumento de 0,3mg/dL CrS basal	<0,5mL/kg/h em 6h
Estágio 2	Aumento de 2 a 2,9 x CrS basal	<0,5mL/kg/h em 12h
Estágio 3	CrS > 4,0mg/dL ou CrS basal >300% (> 3 x) ou RRT	<0,3mL/kg/h em 24h ou anúria por 12h

KDIGO: *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*. CrS: Creatinina sérica; CrSR: creatinina sérica de referência. RRT: Terapia de substituição renal. Adaptado de *Kidney International Supplements*, 2012.

2.1.2 INCIDÊNCIA DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES CRÍTICOS

Paciente crítico pode ser definido como aquele que se encontra em frágil condição clínica decorrente de condições relacionadas a processos que requeiram cuidado imediato clínico ou cirúrgico, em risco de perder a vida ou função de algum órgão humano. A LRA é considerada uma doença que acomete pacientes hospitalizados e sua incidência pode variar entre 2 a 5%. Em um estudo prospectivo realizado por Hou e cols. (1983), a incidência de LRA no hospital foi de 5%, onde 79% dos episódios tiveram correlação com hipovolemia, pós-cirurgia, administração de contrastes para raio X e uso de aminoglicosídeos. (SANTOS et al, 2015; HOU et al, 1983.)

Quanto às unidades de terapia intensiva (UTI), a incidência de LRA é mais elevada, podendo, em alguns casos, chegar até mesmo a 23%. A mortalidade relatada é alta, especialmente em casos onde há necessidade de diálise, com índices que podem variar de 37% a 88%. As evidências exaltam que o desfecho do quadro clínico dos pacientes em UTIs dependem mais dos fatores intrínsecos

do próprio paciente do que das formas de diálise empregadas. (WILKINS et al., 1983; SCHWILK et al, 1997; NAIR et al, 1997).

2.2 COVID 19

A epidemia provocada pelo coronavírus 2019 (COVID-19) teve início em 17 de novembro de 2019, na província de Hubei em Wuhan, China. Inicialmente, os pacientes foram admitidos com quadros de febre, tosse, falta de ar, dor de cabeça entre outros sintomas. Após exames de tomografia computadorizada (TC) foram identificadas opacidades variadas (mais densas, mais profundas e confluentes) em comparação com imagens de pulmões saudáveis. Essa descoberta levou ao diagnóstico inicial de pneumonia (ZHOU et al, 2020).

Em janeiro de 2020, amostras de lavagem broncoalveolar de pacientes foram analisadas e revelaram um patógeno com uma genética semelhante a linhagem do betacoronavírus B. O novo coronavírus foi denominado SARS-CoV-2, e é o patógeno causador da COVID-19. A partir de abril de 2020 a doença se espalhou pelo menos a 202 países e infectou mais de 1 milhão de pessoas resultando de pelo menos 45.526 mortes pelo mundo naquele momento (UDUGAMA et al, 2020).

No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, o paciente tratava-se de um homem residente na cidade de São Paulo vindo da Itália. O primeiro óbito por COVID-19 foi registrado no país foi em 17 de março de 2020. Em 20 de março foi reconhecida a transmissão comunitária em todo território nacional (OLIVEIRA et al, 2020).

As manifestações pulmonares de COVID-19 são mais proeminentes, mas a lesão renal aguda é motivo de grande preocupação e já é reconhecida como uma complicação comum da doença. Relatórios produzidos nos Estados Unidos e na Europa indicam taxas altamente elevadas de lesão renal aguda, particularmente nas unidades de terapia intensiva (UTI), com até 45% dos pacientes com necessidade de terapia de substituição renal (RRT). Quando no contexto de falência múltipla de órgãos, a taxa de mortalidade entre os pacientes admitidos na

UTI que desenvolveram LRA e estão acometidos com COVID-19 necessitando de RRT é especialmente alta. (MATTHIEU et al, 2021; HIRSCH et al, 2020; MOHAMED et al 2020; CUMMINGS et al, 2020; NG et al, 2021).

Não há consenso na academia quanto à incidência de LRA em pacientes com COVID-19, mas esta já foi estabelecida como um fator associado a maior mortalidade. A causa principal do desenvolvimento de LRA em pacientes com COVID-19 também se trata de objeto de estudo atualmente. Dentre algumas hipóteses destacam-se o envolvimento direto do SARS-CoV-2 com as células renais, dano renal secundário à disfunção de outros órgãos, microangiopatia trombótica e outros aspectos sistêmicos clássicos de pacientes internos, como hipoperfusão, sepse ou rabdomiólise. (DIAO et al, 2020; GUPTA et al, 2021; CARLSON et al, 2021; WILLIAMSON et al, 2020).

2.2.1 MECANISMOS DE DANO RENAL CAUSADOS PELO SARS-CoV-2

Cerca de 5% dos pacientes acometidos com COVID-19 apresentam sintomas graves, como choque séptico, síndrome respiratória aguda grave (SARS) e falência de vários órgãos, necessitando de hospitalização. Seja por mecanismos diretos ou indiretos, os rins acabam sendo alvo de suas complicações. O envolvimento renal se manifesta principalmente como proteinúria e lesão renal aguda (LRA). Estudos sugerem que o dano renal induzido pelo SARS-CoV-2 seja multifatorial, de modo direto pode infectar os podócitos renais e as células tubulares proximais e, através da via da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), pode gerar necrose tubular aguda, vazamento proteico pela cápsula de Bowman, glomerulopatia colapsante e comprometimento mitocondrial. O desequilíbrio das respostas imunológicas induzidas pelo SARS-CoV-2 (como a tempestade de citocinas), *crosstalk* de órgãos, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, rabdomiólise e sepse são outros mecanismos potenciais de LRA (AHMADIAN et al, 2021; PECLY et al, 2021).

Na fisiopatologia da doença, a infecção grave por SARS-CoV-2 é caracterizada por numerosas vias dependentes e desencadeadas por uma tempestade de citocinas, especialmente Interleucina-6 (IL-6), Interleucina-2 (IL-2)

e o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), o que leva a quadros de inflamação sistêmica, hipercoagulabilidade e disfunção múltipla de órgãos. (AHMADIAN et al, 2021).

2.2.1.1 SUPERATIVACÃO DA VIA DA ANGIOTENSINA 2

A enzima conversora de angiotensina II (ECA2) tem como função a conversão de angiotensina II (Ang II) em angiotensina (1-7). As ações da angiotensina 2 são mediadas pelos receptores AT1 e AT2 enquanto a angiotensina (1-7) atua em um receptor específico denominado *Mas* (SANTOS et al, 2003).

A angiotensina (1-7) possui ação vasodilatadora, anti-inflamatória e diurética, apresentando também efeito cardioprotetor. A Ang II, por sua vez exerce uma função essencial na regulação da pressão arterial sistêmica, promovendo vasoconstrição, estresse oxidativo e proliferação celular. Estudos já relatam a ação pró-inflamatória da angiotensina II, através do aumento da expressão de citocinas e moléculas de adesão celular, o que leva a crer que os efeitos de lesão vascular podem ser causados por Ang II de forma direta, através da ativação de múltiplos tipos celulares e independentes de alteração pressórica (RUIZ-ORTEGA et al, 2001; FERRARIO et al, 1997; FERRARIO et al, 1998; RODRIGUES et al, 2013).

O SARS-CoV-2, por sua vez, através da proteína de superfície *spike* consegue se ligar à ECA 2, que é expressa em células alveolares do tipo II, queratinócitos do esôfago, colangiócitos do fígado, células epiteliais do estômago, colonócitos do cólon, íleo, reto e túbulos proximais dos rins. O rim, por sua vez, expressa a ECA 2 em quantidade superior até mesmo à do tecido pulmonar, ela se expressa na membrana apical da borda em escova dos túbulos proximais renais e, em menor extensão, nos tecidos renais através dos podócitos, isso facilita a entrada do vírus na célula e promove lesão direta ao parênquima renal. A interação SARS-CoV e ECA 2 diminui significativamente a expressão desta e, consequentemente, inibe seus papéis protetores, diminui os efeitos

antiinflamatórios e aumenta os efeitos da angiotensina II em pacientes infectados (MALHA et al, 2020; VERDECCHIA et al, 2020).

Com a ECA2 em menor quantidade, há um déficit na conversão de Ang II em Ang (1-7), o que leva a um aumento da Ang II e consequente maior ativação dos receptores AT1, gerando um subsequente desencadeamento de LRA. Deficiências de ECA2 foram relatadas clinicamente em pacientes com SARS-CoV-2 com comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e idade avançada. Uma deficiência adicional de ECA2 pós infecção por SARS-CoV-2 pode aumentar a desregulação entre os papéis protetores (através da Ang (1-7)) e adversos (promovidos pela Ang II através do receptor AT1) do sistema renina-angiotensina-aldosterona (VERDECCHIA et al, 2020; AHMADIAN et al, 2021).

Uma vez desregulados, tais alterações levarão a condições trombóticas e inflamatórias pela ação local da Ang II em contraste com a Ang (1-7). Além do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a ECA2 está conectada ao sistema caliceína-cinina (KKS), onde a bradicinina desempenha um papel importante no processo inflamatório. O metabólito ativo da bradicinina sofre hidrólise e é inativado pela ECA2, níveis diminuídos de ECA2 pela infecção pelo SARS-CoV-2 resultam na ativação do KKS através do receptor de bradicinina B1 (BKB1R), cujo aumenta o recrutamento de leucócitos e promove o extravasamento de fluido nos pulmões (VERDECCHIA et al, 2020; TOLOUIAN et al, 2020).

2.2.1.2 TEMPESTADE DE CITOCINAS

Em indivíduos acometidos com COVID-19, observam-se níveis aumentados de citocinas e quimiocinas. Após a secreção destas, como interleucina-21 (IL-21), interleucina-8 (IL-8), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 β (IL-1 β), e quimiocinas CCL-2, CCL-3, e CCL-5; a tempestade de citocinas acaba sendo responsável por danos a múltiplos órgãos. A resposta hiperinflamatória induzida pelo SARS-CoV-2 possui

protagonismo na gravidade da infecção, no desenvolvimento de lesão renal aguda e morte (LI et al, 2020).

Por se tratar de um vírus relativamente novo na literatura, o impacto da tempestade de citocinas induzindo lesão renal ainda não é definido, entretanto algumas hipóteses acerca da fisiopatologia são sugeridas. Estudos relatam que a tempestade de citocinas pode cooperar com as células residentes renais e promover disfunção tubular e endotelial. A IL-6 estimula a secreção de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias pelas células endoteliais renais, induzindo a permeabilidade vascular renal, favorecendo a disfunção microcirculatória. As citocinas pró-inflamatórias também podem ocasionar a síndrome de extravasamento capilar e trombose, que pode levar a um quadro de coagulação intravascular disseminada. Os altos níveis de citocinas circulantes também podem ocasionar dano tecidual, morte celular e anemia (eritrofagocitose, uma vez que as citocinas ativam macrófagos), tais processos de injúria juntos podem levar à falência de múltiplas estruturas funcionais renais (DESAI et al, 2002; HENDERSON et al, 2020; AGRAWAL et al, 2020).

A infecção pelo SARS-CoV-2 leva à infiltração de células *natural killers* CD56+ e linfócitos T CD4+ no interstício tubular e a secreção de suas respectivas citocinas pró-inflamatórias danificam os túbulos renais. O estímulo excessivo dessas células imunes pode promover estímulo à fibrose, apoptose e alteração microvascular após sua infiltração no rim infectado pelo vírus (DIAO et al, 2020; MENG et al, 2014; POBER et al, 2015).

Outras quimiocinas pró-inflamatórias que cabem destaque no tocante à patogênese da LRA são as CCL2 e CCL14, via interação com o receptor atípico de quimiocina 2 (ACKR2). O ACKR2, ao se ligar às quimiocinas inflamatórias CC, as sequestra e limita a infiltração de leucócitos e inflamação, assim como a remodelação fibrótica pós LRA; dessa forma, há a possibilidade desse receptor ser um alvo promissor para doença inflamatória renal e fibrótica associada à LRA (TAVERNA et al, 2021; LUX et al, 2019; BIDEAK et al, 2018).

A infecção por SARS-CoV-2 promove o início da tempestade de citocinas, a ativação de macrófagos, hiperferritinemia, liberação de padrões

moleculares associados a danos (DAMPs) e padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), assim como a ativação de fatores de coagulação, todos esses pontos facilitam a hipercoagulabilidade. As citocinas e antígenos levam ao recrutamento de monócitos ativados para as células endoteliais, onde esses expressam o fator tecidual e as microvesículas derivadas de monócitos, o que estimula a via coagulatória extrínseca. As células endoteliais ativadas também recrutam neutrófilos, que por sua vez, estimulam a coagulação por meio da ativação de plaquetas. A hipercoagulação pode promover a evolução de necrose tubular aguda para necrose cortical e, dessa forma, promover a indução de dano renal irreversível em casos graves de COVID-19. Ademais, microtrombos e microangiopatia podem elevar o risco de microinfartos em diversos órgãos, como o rim propriamente dito, coração e fígado, levando a uma injúria ainda maior em vários tecidos (DELVAEYE et al, 2009; MERAD et al, 2020).

Além disso, o vírus causador da COVID-19 ativa o sistema complemento através da lectina e de vias alternativas, as vias de ativação e pró-coagulação do complemento podem se estimular de forma mútua. O SARS-CoV-2 começa a montagem do complemento C5b-9 na borda em escova apical dos túbulos renais, e seu acúmulo no lúmen tubular leva a danos tubulointersticiais (CYBULSKY et al, 2002; AHMADIAN, 2021).

2.2.1.3 RABDOMIÓLISE

A rabdomiólise é definida como uma lesão grave do músculo esquelético, que causa necrose das fibras musculares e subsequente liberação dos seus produtos de degradação na corrente sanguínea, tais como lactato desidrogenase, aspartato transaminase aldolase, creatina-quinase e mioglobina. Dentre essas, a mioglobina apresenta potencial capacidade nefrotóxica, pois ao sofrer filtração glomerular, a mioglobina pode promover a obstrução do túbulo renal, estresse oxidativo e ocasiona contração dos vasos (MAI et al., 2019; ZIMMERMAN et al, 2013).

Estudos já relatam a rabdomiólise como uma manifestação clínica de COVID-19. Resultados da autópsia de pacientes infectados apontam lesão tubular

aguda, trombos de fibrina em capilares glomerulares causando colapso isquêmico e agregação eritrocitária peritubular (SUWANWONGSE et al, 2019).

O mecanismo exato da indução de rabdomiólise via COVID-19 ainda não foi esclarecido, mas algumas suposições têm sido propostas em relação ao mecanismo molecular da rabdomiólise induzida por vírus. As principais hipóteses são: através da invasão direta do vírus, cujo pode resultar em rabdomiólise através das lesões que acontecem no tecido muscular decorrentes da tempestade de citocinas; e que a destruição direta da membrana da célula muscular ocorre pela circulação de toxinas virais. No que diz respeito à COVID-19, a mais aceita é de que a tempestade de citocinas seja o principal fator contribuinte para o desenvolvimento de rabdomiólise e, conseqüentemente, maior lesão renal. (FANELLI et al, 2020; ZHAO et al, 2020; FADILA et al, 2015; AHMADIAN et al, 2021).

2.2.1.4 CROSSTALK DE ÓRGÃOS

O *crosstalk* de órgãos é um assunto ainda pouco explorado, sua principal definição consiste na ativação cruzada, que é a capacidade de componentes de uma via de transdução promover efeitos em componentes de outra via. Na literatura há questionamentos quanto à relação que o rim possui com outros diversos órgãos, como o pulmão, coração, trato intestinal, fígado, cérebro e sistema cardiovascular (CALIL et al, 2007; CAMPOS et al, 2015).

A interação entre o pulmão e o rim foi algo observado na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) ocasionado pela COVID-19. A LRA induzida por SDRA pode ser causada por diversos fatores, tais como uma reação inflamatória/imunológica e a liberação de seus respectivos fatores circulantes que podem interagir com as células renais e gerar dano tecidual. Acredita-se que o eixo pulmão-rim e os respectivos danos ocasionados estão relacionados à tempestade de citocinas. A IL-6 é expressa em maiores quantidades em resposta ao dano tubular renal, e esse fator é acompanhado por lesão pulmonar durante o progresso da LRA. Entretanto, o mecanismo da IL-6 induzindo hemorragia

pulmonar e aumento da permeabilidade alveolar-capilar ainda não foi elucidado (HUSAIN et al, 2016; AHMADIAN et al, 2021)

O SARS-CoV-2, ao promover o desequilíbrio do sistema renina-angiotensina-aldosterona, promove o aumento dos níveis de troponina e peptídeos natriuréticos, o que gera uma disfunção no sistema cardiovascular, levando a infarto agudo do miocárdio, miocardite e insuficiência cardíaca. Com o quadro de inflamação vascular estabelecido pelos infectados com o vírus, quadros de microangiopatia difusa, trombose, miocardite, arritmias, insuficiência cardíaca, deterioração rápida, síndrome coronariana aguda e até morte súbita são passíveis de ocorrer. O *crosstalk* rim-sistema cardiovascular é bem explícito, onde qualquer disfunção em um órgão pode promover uma injúria no outro, e essa interação também pode estar associada à LRA na COVID-19. Os danos ocasionados pela COVID-19 no sistema cardiovascular prejudicam o débito cardíaco, a perfusão do órgão-alvo, cria disfunção diastólica e congestão venosa que se transmite para o rim e provoca uma perda maior da perfusão ao criar congestão venosa renal (TERSALVI et al, 2020; LIU et al, 2020; RONCO et al, 2008).

A miocardite e a cardiomiopatia podem ocasionar a hipotensão, congestão da veia renal e hipoperfusão que, consequentemente, podem refletir na diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). A tempestade de citocinas, através da promoção da inflamação renal e cardiomiopatia ocasionam no desenvolvimento de LRA como resultado. Além disso, têm-se na literatura achados de partículas virais no interior da célula endotelial renal, o que leva à sugestão que a infecção por SARS-CoV-2 pode ser uma razão plausível para dano endotelial no tecido renal e possível desenvolvimento de LRA (RONCO et al, 2019; VARGA et al, 2020; AHMADIAN, 2021).

2.3 ASPECTOS LABORATORIAIS DA LRA

O quadro clínico da lesão renal aguda está relacionado à doença de base do paciente que a ocasionou, assim como as suas alterações metabólicas decorrentes. A manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico e acidobásico, assim

como a excreção dos produtos nitrogenados estão comprometidas em pacientes com LRA. Quadros de oligúria (diurese inferior a 500 mL/24h) e anúria, são comuns em tais casos, com exceção da necrose tubular aguda (NTA) nefrotóxica, onde não há alteração na diurese e é classificada como LRA não-oligúrica. O quadro clínico e laboratorial da LRA é muito variável, uma vez que as principais funções renais estão comprometidas (DA COSTA et al, 2003; MARTINS et al, 2004; NETO et al, 2003).

Em casos de LRA, os níveis séricos de magnésio e fósforo usualmente estão elevados, e os de cálcio, diminuídos. A elevação de fósforo raramente excede 7 a 8mg/dL, e a de magnésio 5mg/dL. Os níveis séricos de potássio geralmente estão acima de 7 a 9mEq/litro, seguido de aumento nos níveis de creatinina e ácido úrico, e queda nos níveis séricos de bicarbonato. Sobrecarga hídrica, hiponatremia, hipercalemia e hiperfosfatemia ocorrem com maior assiduidade em indivíduos com LRA, mas em casos de nefropatias ocasionadas por medicamentos, casos de hipocalcemia também são comuns. A relação entre nitrogênio uréico sanguíneo e creatinina plasmática pode ser superior a 20:1 em casos de IRA pré-renal (valores normais: 15:1). Os índices de creatinina tendem a aumentar de forma progressiva, desde 0,3 a 0,5 mg/dL diariamente (casos de NTA), quanto até 1mg/dL em casos de LRA hipercatabólica (NETO et al, 2003).

2.4 CONDUTA CLÍNICA DA LRA

O tratamento da LRA depende da sua etiologia, assim como das alterações metabólicas subsequentes que põem em risco a vida do indivíduo. Entretanto, de acordo com a Sociedade Brasileira de Nefrologia, alguns manejos clínicos devem ser realizados em casos de LRA de forma geral. Tais como: (SBN, 2007)

- Manter a pressão arterial média em níveis acima de 80mmHg, hematócrito acima de 30% e garantir uma oxigenação tecidual adequada de forma que haja expansão do volume intravascular.
- Evitar a hiperhidratação, uma vez que esta pode levar a casos de edema, hipertensão, insuficiência cardíaca e hiponatremia.

- Evitar medicamentos que interfiram na excreção do potássio, assim como diminuir sua ingestão, de forma a prevenir hipercalemia.
- Caso haja hipercalemias graves ou sintomáticas, tratar agressivamente através de infusão de cálcio, glicose e/ou insulina, uso de agonistas β_2 , resinas de troca iônica ou recorrer a hemodiálise.
- Evitar o uso de antibióticos desnecessários e procedimentos invasivos, de forma que haja a prevenção contra bactérias, uma vez que a maior causa de mortalidade é decorrente de septicemia.
- Manter o indivíduo nutrido, de forma que o balanço nitrogenado seja o menos negativo possível, através da administração de uma relação calórico/proteica adequada.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a incidência do desenvolvimento de lesão renal aguda em pacientes internos acometidos pela COVID-19.

3.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os principais fatores de risco dos pacientes acometidos pela COVID-19 que acabam por desenvolver lesão renal aguda;
- Descrever o perfil dos pacientes acometidos pela COVID-19 que desenvolveram lesão renal aguda.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO E LOCAL DO ESTUDO

O presente estudo consiste em uma revisão bibliográfica realizada em base de dados eletrônica acerca da incidência de insuficiência renal aguda em pacientes internos acometidos pela COVID-19.

4.2 AMOSTRAGEM

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

a) Critérios de inclusão

Artigos redigidos em língua portuguesa ou inglesa que abordem o tema do desenvolvimento de insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19

b) Critérios de exclusão

Foram excluídos os estudos publicados em língua diferente da portuguesa ou inglesa; estudos que não abrangessem o tema principal; que não estivessem disponíveis para leitura na íntegra; que não fossem estudos de coorte e aqueles que não disponibilizassem informações acerca do perfil dos indivíduos, doenças de base e desfecho clínico.

4.3. INSTRUMENTOS

A busca foi realizada na base de dados *PubMed*. Todos os artigos selecionados estavam disponíveis na forma de texto completo e online, durante os meses de junho, julho, agosto, setembro, outubro e novembro de 2021. A busca na base de dados foi realizada utilizando palavras chave, cujas foram: lesão renal aguda/*acute renal injury*, COVID-19/*COVID-19*, coorte/*cohort* e lesão renal aguda e COVID-19/*acute renal failure and COVID-19*.

4.4 PROCEDIMENTOS

O desenvolvimento do trabalho foi feito em três etapas: leitura dos títulos dos artigos de coorte, leitura dos resumos e, por último, leitura dos artigos na íntegra. Dessa forma, foi possível excluir aquelas que não correspondiam aos critérios de inclusão propostos.

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo cumpriu com o preconizado pela Norma Brasileira Regulamentadora – NBR nº 6023, onde estabelece o uso correto de referências bibliográficas. Tratando-se de um estudo de revisão bibliográfica, o mesmo oferece risco mínimo à sociedade visto que possui exclusivamente finalidade científica e sua coleta de dados não tem o envolvimento de indivíduos. Desta forma, todos os autores utilizados nesta pesquisa foram devidamente citados e referenciados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram obtidos um total de 483 resultados, destes, ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão propostos, 82 foram analisados na íntegra e 40 artigos foram selecionados. Cada artigo analisou a incidência do desenvolvimento de insuficiência renal aguda em pacientes internos com COVID-19. Na Tabela 01 encontram-se expostos os autores, ano de publicação, o país onde foi realizado o estudo, a quantidade de pessoas utilizada na amostra, assim como aquelas que vieram a desenvolver lesão renal aguda (LRA) durante o acompanhamento.

Tabela 01: Incidência de doença renal aguda em pacientes internos acometidos pela COVID-19 nos artigos revisados

AUTOR	PAÍS	N TOTAL	N LRA	INCIDÊNCIA LRA (%)
PINEIRO et al., 2021	Espanha	237	52	21,9
ARGENZIANO et al, 2020	Estados Unidos	850	288	33,9
CHEN et al, 2020	China	274	28	10,2
ZHOU, 2020	China	198	28	14,4
YANG, 2020	China	52	15	29
CHENG, 2020	China	701	36	5,1
NA, 2020	Coréia do Sul	66	3	4,5
HIRSCH, 2020	Estados Unidos	5.449	1.993	36,6
NG, 2021	Estados Unidos	9.657	3.854	39,9
DOHER, 2020	Brasil	201	101	50,2
BOWE et al, 2021	Estados Unidos	5.216	1.655	32
CHAN et al, 2021	Estados Unidos	3.993	1.835	46
MOLEDINA et al, 2021	Estados Unidos	2.600	796	31
XU et al, 2020	China	671	263	39
RUSSO et al, 2020	Itália	777	176	22,6

LOWE et al, 2021	Reino Unido	81	36	44
WILBERS et al, 2020	Holanda	37	22	60
DIEBOLD. et al, 2021	Suíça	188	41	22
HANSRIVIJIT et al, 2021	Estados Unidos	283	115	40,6
RAHIMZADEH et al, 2021	Irã	516	194	37,6
GAMEIRO et al, 2021	Portugal	192	106	55,2
JEWELL et al, 2021	Reino Unido	1.248	487	39,02
PITRE et al, 2021	Canadá	815	439	53,9
YAN et al, 2020	China	882	115	13
WANG et al, 2020	China	275	136	49,5
SEE et al, 2021	China	707	57	8,1
LEE et al, 2021	Estados Unidos	1.002	294	29,3
XU et al, 2021	Suécia	316	92	29
NASER et al, 2021	Barém	353	168	47,6
LUMLERTGUL et al, 2021	Reino Unido	313	240	76,7
ZAMONER et al, 2021	Brasil	101	50	49,5
CASAS-APARICIO et al, 2021	México	99	58	58,6
KANBAY et al, 2021	Istambul	770	92	11,9
DE ALMEIDA et al, 2021	Brasil	278	198	71,2
XIAO et al, 2021	China	287	55	19
ALFANO et al, 2021	Itália	307	69	22,4
DAI et al, 2021	China	249	36	14,5
CHEBOTAREVA et al, 2021	Rússia	1.280	371	29

KOLHE et al, 2020	Reino Unido	1.161	304	26,2
XIA et al, 2020	China	81	41	50,6
TOTAL	40 ARTIGOS			MÉDIA DE 33,8%
FONTE: Autor, 2021				

A média de incidência de doença renal aguda nos estudos revisados foi de 33,8%±18,2. Observa-se uma ampla variação, desde apenas 4,5% dos pacientes observados em um hospital da Coreia do Sul, até 76,7% no Reino Unido. O critério de diagnóstico da lesão renal aguda mais citado foi o Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), mas também foi citado o critério Acute Kidney Injury Network (AKIN).

Observamos um desvio padrão elevado (18,2), contudo, vale salientar que o critério de detecção de IRA mais utilizado é baseado principalmente em mudanças agudas na creatinina sérica e, consequentemente, a frequência desses testes tem um impacto substancial na taxa de detecção (CHENG et al, 2020). Dessa forma, há a possibilidade de que nas referidas localidades onde a incidência de LRA foi abaixo do esperado, tenha ocorrido limitações nas dosagens séricas e, portanto, falsos negativos.

No ano de 2020, Fisher e colaboradores desenvolveram um estudo comparativo da incidência de LRA entre pacientes críticos com COVID-19 e àqueles que não estavam acometidos pela infecção na cidade de Nova Iorque. A ocorrência de LRA na amostra isenta de SARS-CoV-2 foi de 37,2%, um número bastante elevado e preocupante, mas recorrente em ambientes hospitalares devido aos múltiplos mecanismos de dano ao qual o rim é submetido (como o uso corriqueiro de medicamento nefrotóxicos) (SANTOS et al, 2015). Entretanto, especificamente naqueles indivíduos positivos para COVID-19, a incidência de LRA foi de 56,9%.

A hipótese mais citada para explicar a alta incidência de LRA é a da superativação da via da Angiotensina II, uma vez que já há comprovação da entrada viral através da ECA 2, que é amplamente expressa nos túbulos renais, o que pode levar a um efeito citopático direto renal (AHMADIAN et al, 2021). Uma revisão sistemática desenvolvida por Caramaschi e colaboradores (2021) com

foco na histopatologia de indivíduos acometidos com COVID-19 revelou que o achado mais comum nesses pacientes foi lesão tubular aguda.

Observa-se uma alta prevalência de comorbidade entre os indivíduos hospitalizados e acompanhados pelos referidos artigos. As mais citadas foram hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus. A Tabela 02 apresenta a prevalência de cada comorbidade separada pelo respectivo artigo de origem, os dados referem-se à uma amostra total, não apenas os indivíduos acometidos com fatores de risco.

Tabela 02. Prevalência de comorbidades em pacientes hospitalizados com COVID-19 nos referidos estudos analisados (*)

AUTOR	HAS	DM	DPOC	ICC	CANCER	LRC
PINEIRO et al., 2021	59,6%	21,2%	21,2%	9,6%	5,8%	NE
ARGENZIANO et al, 2020	50,7%	26%	6,7%	18%	2,7%	8%
CHEN et al, 2020	34%	17%	7%	8%	3%	1%
ZHOU, 2020	30%	19%	3%	8%	1%	1%
YANG, 2020	NE	10%	10%	10%	5%	NE
CHENG, 2020	33,4%	14,3%	1,9%	NE	4,6%	2%
NA, 2020	18,2%	15,2%	NE	3%	NE	NE
HIRSCH, 2020	55,7%	33%	5,4%	17,4%	6%	NE
NG, 2021	53,7%	30,5%	5,2%	15,3%	7,1%	NE
DOHER, 2020	48,8%	31,8%	9,5%	8,5%	9,5%	NE
BOWE et al, 2021	76%	49%	25%	30%	15%	NE
CHAN et al, 2021	38%	26%	NE	10%	NE	11%
MOLEDINA et al, 2021	63,8%	38,3%	32%	19,3%	11,3%	16,4%
XU et al, 2020	43%	20%	6%	13%	3%	NE

RUSO et al, 2020	49%	16%	9%	11%	9%	28,2%
LOWE et al, 2021	37%	25,9%	NE	4,9%	NE	6,2%
WILBERS et al, 2020	27%	10,8%	NE	NE	NE	8,1%
DIEBOLD et al, 2021	46%	19%	12%	6%	7%	15%
HANSRIVIJIT et al, 2021	66,8%	38,2%	25,8%	18,7%	NE	23,3%
RAHIMZADEH et al, 2021	41,3%	32,2%	7,4%	22,1%	3,5%	3,9%
GAMEIRO et al, 2021	68,2%	28,1%	14,1%	35,4%	16,1%	19,8%
JEWELL et al, 2021	54,6%	32,7%	9,8%	12,9%	16,6%	19,8%
PITRE et al, 2021	61,3%	36,4%	26,3%	22,2%	NE	13,4%
YAN et al, 2020	58,2%	31,4%	9,8%	NE	4,7%	9,4%
WANG et al, 2020	54,5%	22,5%	13,5%	12,7%	NE	5,8%
SEE et al, 2021	19%	12%	3%	5%	2%	1%
LEE et al, 2021	60%	38%	8%	13%	NE	14%
XU et al, 2021	50%	45,6%	21,2%	23,4%	7,9%	NE
NASER et al, 2021	46,3%	48,2%	7,2%	15,2%	NE	12,5%
LUMLERTGUL et al, 2021	40%	30%	3,8%	4,5%	4,5%	7%
ZAMONER et al, 2021	53,4%	33,6%	NE	18,8%	NE	9,9%
CASAS- APARICIO et al, 2021	29,7%	26,7%	5%	3,9%	2,9%	NE
KANBAY et al, 2021	42%	22,6%	11,6%	12,2%	7,61%	NE
DE ALMEIDA et al, 2021	62,2%	37,3%	30,8%	20,3%	NE	NE
XIAO et al, 2021	30%	16%	6%	12%	3%	2%
ALFANO et al, 2021	45%	17,6%	10%	22,8%	NE	16,6%
DAI et al, 2021	28,7%	13,2%	NE	NE	3,9%	1,22%

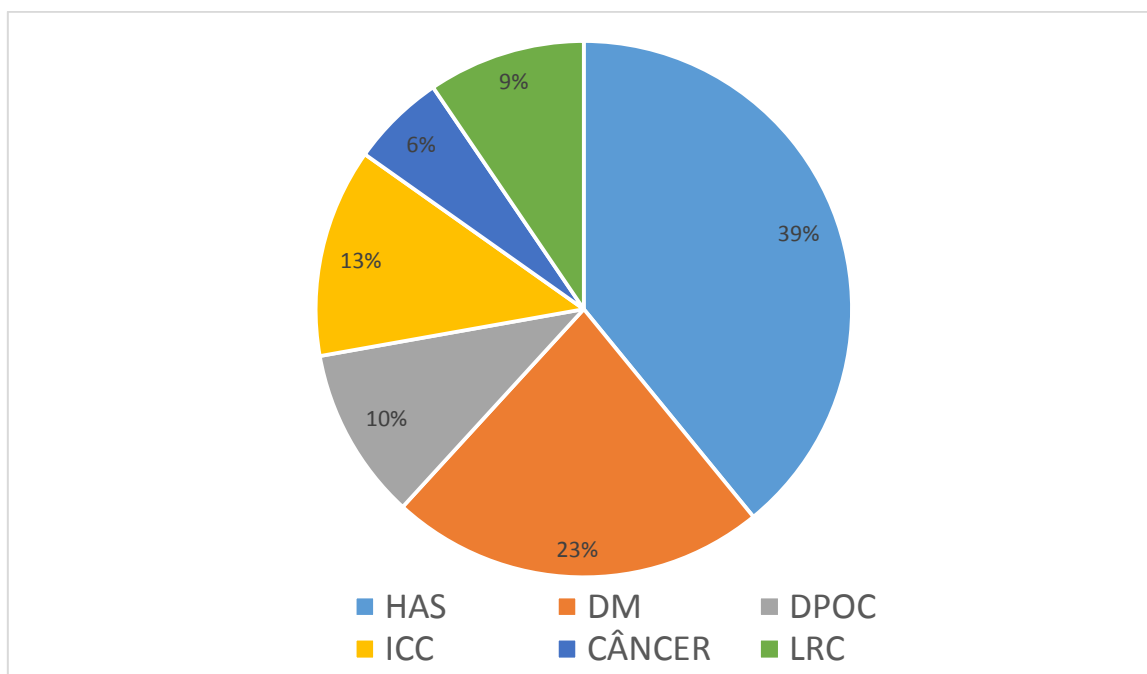
CHEBOTAREV et al, 2021	29,1%	17,3%	2,4%	NE	NE	NE
KOLHE et al, 2020	6,2%	22,9%	27,2%	20,65%	9,35%	24,1%
XIA et al, 2020	53,1%	23,5%	NE	21%	NE	3,7%
MÉDIA	45,2%	26,2%	12,02%	14,6%	6,62%	11%

FONTE: Autor, 2021

(*) NOTA: NE – não especificado; HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; DM – Diabetes Mellitus; DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva; LRC – Lesão Renal Crônica

O percentual total de indivíduos acometidos com COVID-19 hospitalizados e relatados com hipertensão arterial sistêmica foi de 45,2%. No caso de diabetes mellitus, esse número girou em torno de 26,2%. Casos de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) constou em 12,02% dos casos, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) também obteve destaque ao apresentar incidência de 14,6%. Foram também citados casos de câncer (6,6%) e insuficiência renal crônica (11%).

Estudos afirmam que a ocorrência de HAS é observada com maior frequência em pacientes com COVID-19 grave e que requereram hospitalização em comparação com pacientes não graves (LI, 2020). Wang e colaboradores (2020) relataram que a incidência de hipertensão arterial sistêmica entre os pacientes com COVID-19 que necessitaram de cuidados na UTI foi de 58,3%, contra 21,6% daqueles que não precisaram de cuidado intensivo. Nos artigos selecionados, observamos uma prevalência da HAS frente às outras comorbidades, como apresentado no Figura 01. Um dos fatores que pode vir a contribuir para tal fato é o desequilíbrio do sistema renina-angiotensina aldosterona causado pelo SARS-CoV-2.



FONTE: Autor, 2021

Figura 01. Principais comorbidades relatadas nos referidos estudos selecionados.

.(*) NOTA: HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; DM – Diabetes Mellitus; DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva; LRC – Lesão Renal Crônica

Sabe-se que a desregulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona provoca aumento dos níveis de troponina e peptídeos natriuréticos, o que gera uma disfunção no sistema cardiovascular, prejudicando assim o débito cardíaco e a perfusão, criando uma disfunção diastólica e congestão venosa que se transmite para o rim e provoca congestão venosa renal. Diante disso, esse *crosstalk* rim-sistema cardiovascular contribui para que indivíduos com HAS acometidos pela COVID-19 tenham uma maior probabilidade de desenvolver LRA (TERSALVI et al, 2020).

Além disso, um estudo comparou indivíduos hipertensos que estavam em tratamento com bloqueadores do receptor da angiotensina II (BRA) e/ou inibidores da ECA (iECA) com pacientes hipertensos que não faziam uso dessas classes medicamentosas. O resultado foi uma menor taxa de mortalidade associada àqueles indivíduos que faziam tratamento com BRA/iECA. A hipótese para o achado se explica pelo mecanismo de ação desses medicamentos reduzirem a superativação da via da angiotensina II, e consequentemente, diminuir os danos

por ela causados (FOSBOL et al, 2020). Embora existam estudos do tipo, não há consenso na academia quanto à manutenção desses medicamentos em indivíduos com COVID-19. Algumas vertentes supõem que o uso contínuo de BRA e iECA aumentam a expressão de ECA2, e conseqüentemente, agravam o quadro (VADUGANATHAN, 2020). A Sociedade Brasileira de Cardiologia até então defende a continuação do uso desses medicamentos por falta de comprovação científica acerca do aumento da expressão da enzima (SBC, 2021).

A segunda comorbidade mais relatada foi o diabetes mellitus, com média de prevalência de 26,2% em pacientes internos com COVID-19, correspondendo a 23% dentre as comorbidades citadas. Em indivíduos com DM sabidamente ocorre um aumento da expressão de ECA 2, enzima alvo de entrada do SARS-CoV-2. Essa enzima encontra-se aumentada em diversos tecidos, dentre eles, pulmões e rins. A entrada via ECA 2 contribui para o dano tanto através da superativação da via da angiotensina II, quanto estimula a tempestade de citocinas. Isso acarreta uma resposta inflamatória e leva a um prognóstico mais grave desses indivíduos, aumentando as chances de desenvolvimento de LRA (RAJPAL, 2020).

Nos estudos analisados podemos observar uma forte correlação entre o desenvolvimento de lesão renal aguda e agravamento do caso do paciente, onde a taxa de mortalidade foi alta (Tabela 03). Dentre os pacientes nos presentes estudos, a taxa de mortalidade para aqueles que desenvolveram LRA foi de 44% $\pm$ 20,6.

Tabela 03. Percentual de pacientes acometidos com COVID-19 com insuficiência renal aguda que necessitaram de hemodiálise e a taxa de mortalidade associada nos estudos revisados

AUTOR	NECESSITARAM DE HEMODIÁLISE	TAXA DE MORTALIDADE DE INDIVÍDUOS COM LRA
PINEIRO et al., 2021	28,5%	50%
ARGENZIANO et al, 2020	13,8%	NE
CHEN et al, 2020	1,09%	96,5%
ZHOU, 2020	5%	NE

YANG, 2020	17%	NE
CHENG, 2020	NE	16,1%
NA, 2020	33%	0%
HIRSCH, 2020	14,7%	35%
NG, 2021	1%	46,4%
DOHER, 2020	34%	23,8%
BOWE et al, 2021	12%	34%
CHAN et al, 2021	19%	50%
MOLEDINA et al, 2021	8,5%	29,6%
XU et al, 2020	33%	71,9%
RUSSO et al, 2020	12%	63%
LOWE et al, 2021	19,8%	25%
WILBERS et al, 2020	59%	41%
DIEBOLD et al, 2021	NE	27%
HANSRIVIJIT et al, 2021	5,7%	34,8%
RAHIMZADEH et al, 2021	NE	39,7%
GAMEIRO et al, 2021	10,3%	28,3%
JEWELL et al, 2021	22%	44,4%
PITRE et al, 2021	4,2%	17,3%
YAN et al, 2020	NE	59,1%
WANG et al, 2020	27,2%	80,1%
SEE et al, 2021	9%	12%
LEE et al, 2021	14,6%	40%
XU et al, 2021	NE	38%

NASER et al, 2021	26,2%	51,8%
LUMLERTGUL et al, 2021	31,9%	33%
ZAMONER et al, 2021	NE	68%
CASAS-APARICIO et al, 2021	22,4%	57,7%
KANBAY et al, 2021	NE	47,2%
DE ALMEIDA et al, 2021	NE	39,8%
XIAO et al, 2021	NE	21,8%
ALFANO et al, 2021	7,2%	56,5%
DA et al, 2021	NE	63,9%
CHEBOTAREVA et al, 2021	2,7%	29,9%
KOLHE et al, 2020	7,6%	60,5%
XIA et al, 2020	19,5%	82,9%
MÉDIA	17,4%	44%

FONTE: Autor, 2021

No estudo comparativo da incidência de LRA entre pacientes acometidos com COVID-19 e àqueles que não estavam com a infecção, Fisher e colaboradores (2020) compararam a taxa de mortalidade associada a LRA em ambos os grupos. O grupo com COVID-19 que desenvolveu LRA apresentou risco significativamente maior de óbito hospitalar (33,7%) em comparação com aqueles sem LRA (9,3%). No grupo negativo para COVID-19, a morte hospitalar foi de 13,4% naqueles com LRA em comparação com 3,7% naqueles que não desenvolveram LRA. Observa-se que o grupo positivo para COVID-19 com LRA apresenta uma mortalidade quase triplicada em comparação ao grupo negativo para COVID-19 e com LRA.

O estudo de Zhou e colaboradores (2020) relata que 86% dos pacientes positivos para COVID-19 que vieram a óbito no referido tempo de estudo apresentavam proteinúria, assim como 82% apresentavam casos de hematúria microscópica. Ambos os casos direcionam para situações de lesões glomerulares.

A porcentagem dos indivíduos que desenvolveram LRA em ambiente hospitalar e necessitaram de submissão à hemodiálise teve como média 17,4% $\pm$ 13,25. Quando a LRA chega a tal nível, associa-se a uma taxa de mortalidade por volta de 50% e a um risco seis vezes maior de morrer no hospital em comparação com indivíduos que não desenvolveram LRA. O alto índice de hemodiálise encontrado nos estudos associa-se com a amostra selecionada, tratando-se de pacientes críticos (HOSTE, 2015).

6 CONCLUSÃO

Diante dos resultados encontrados concluímos que a incidência de lesão renal aguda em pacientes hospitalizados e acometidos com COVID-19 é alta e está diretamente relacionada a uma maior taxa de mortalidade dos indivíduos. Os pacientes mais graves que requerem hospitalização em sua maioria possuem comorbidades como hipertensão ou diabetes mellitus, que também podem ser fatores de risco para desenvolvimento da LRA pelo possível mecanismo de dano direto do SARS-CoV-2.

Tratando-se de um vírus novo, muitos mecanismos ainda não foram elucidados. O estudo contribui para alertar aos profissionais da saúde acerca da alta incidência do desenvolvimento de LRA nesses pacientes, assim como estimular novos estudos acerca do tema.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, M. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. 2020.

AHMADIAN, E. et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. **Reviews in medical virology**, v. 31, n. 3, p. e2176, 2021.

ALFANO, G. et al. Incidence, risk factors and outcome of acute kidney injury (AKI) in patients with COVID-19. **Clinical and experimental nephrology**, v. 25, n. 11, p. 1203-1214, 2021.

AL-SAQLADI, A. W. M. Acute kidney injury: new definitions and beyond. **J Nephrol Ther**, v. 6, n. 234, p. 2161-0959.1000234, 2016.

ARGENZIANO, M. G. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. **Bmj**, v. 369, 2020.

BIALEK et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—United States, February 12–March 16, 2020. **Morbidity and mortality weekly report**, v. 69, n. 12, p. 343, 2020.

BIDEAK, A. et al. The atypical chemokine receptor 2 limits renal inflammation and fibrosis in murine progressive immune complex glomerulonephritis. **Kidney international**, v. 93, n. 4, p. 826-841, 2018.

BOWE, B. et al. Acute kidney injury in a national cohort of hospitalized US veterans with COVID-19. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 1, p. 14-25, 2021.

CALIL, I. et al. O conceito de crosstalk e suas implicações para função cardiovascular e doença. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, p. e26-e31, 2007.

CAMPOS, R.; DINO, M.D. Crosstalk entre Rim e Órgãos a Distância: alterações funcionais e laboratoriais. **Revista Uniandrade**, v. 16, n. 3, p. 153-159, 2015.

CARAMASCHI, S. et al. Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: a systematic review. **Modern Pathology**, p. 1-20, 2021.

CARLSON, N. et al. Increased vulnerability to Covid-19 in chronic kidney disease. **Journal of internal medicine**, 2021.

CASAS-APARICIO, G.A. et al. Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. **Plos one**, v. 16, n. 2, p. e0246595, 2021.

CHAN, L. et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 32, n. 1, p. 151-160, 2021.

CHEBOTAREVA, N. et al. Acute kidney injury and mortality in coronavirus disease 2019: results from a cohort study of 1,280 patients. **Kidney research and clinical practice**, 2021.

CHEN, T. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. **bmj**, v. 368, 2020.

CHENG, Y. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. **Kidney international**, v. 97, n. 5, p. 829-838, 2020.

CUMMINGS, M.J. et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10239, p. 1763-1770, 2020.

CYBULSKY, A.V. et al. Complement C5b-9 membrane attack complex increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in glomerular epithelial cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 44, p. 41342-41351, 2002.

DA COSTA, J.A.C.; VIEIRA-NETO, O.M.; NETO, M.M. Insuficiência renal aguda. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 36, n. 2/4, p. 307-324, 2003.

DAI, Y. et al. Acute kidney injury in hospitalized patients infected with COVID-19 from Wuhan, China: a retrospective study. **BioMed Research International**, v. 2021, 2021.

DAVID, S. et al. Alternative pathway complement activation induces proinflammatory activity in human proximal tubular epithelial cells. **Nephrol Dial Transplant**, v. 12, p. 51-56, 1997.

DE ALMEIDA, D.C. et al. Acute kidney injury: Incidence, risk factors, and outcomes in severe COVID-19 patients. **PloS one**, v. 16, n. 5, p. e0251048, 2021.

DE OLIVEIRA SANTOS, J.C.; MENDONÇA, M.A.O. Fatores predisponentes para lesão renal aguda em pacientes em estado crítico: revisão integrativa. **Rev Soc Bras Clin Med**, v. 13, n. 1, p. 69-74, 2015.

DELVAEYE, M.; CONWAY, E.M. Coagulation and innate immune responses: can we view them separately?. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 114, n. 12, p. 2367-2374, 2009.

DESAI, T.R. et al. Interleukin-6 causes endothelial barrier dysfunction via the protein kinase C pathway. **Journal of surgical research**, v. 104, n. 2, p. 118-123, 2002.

DIAO, B. et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. **MedRxiv**, 2020.

DIEBOLD, M. et al. Acute kidney injury in patients with COVID-19: a retrospective cohort study from Switzerland. **Swiss Medical Weekly**, v. 151, n. 0910, 2021.

DOHER, M.P. et al. Acute kidney injury and renal replacement therapy in critically ill COVID-19 patients: risk factors and outcomes: a single-center experience in Brazil. **Blood purification**, v. 50, n. 4-5, p. 520-530, 2021.

DONOGHUE, M. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. **Circulation research**, v. 87, n. 5, p. e1-e9, 2000.

FADILA, M.F.; WOOL, K.J. Rhabdomyolysis secondary to influenza a infection: a case report and review of the literature. **North American journal of medical sciences**, v. 7, n. 3, p. 122, 2015.

FANELLI, V. et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 1-3, 2020.

FANG, L.; KARAKIULAKIS, G.; ROTH, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?. **The lancet respiratory medicine**, v. 8, n. 4, p. e21, 2020.

FERRARIO, C.M. et al. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). **Hypertension**, v. 30, n. 3, p. 535-541, 1997.

FERRARIO, C.M. et al. Novel angiotensin peptides regulate blood pressure, endothelial function, and natriuresis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 9, n. 9, p. 1716-1722, 1998.

FISHER, M. et al. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: a comparison study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 31, n. 9, p. 2145-2157, 2020.

FOSBØL, E.L. et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. **Jama**, v. 324, n. 2, p. 168-177, 2020.

GABARRE, P. et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. **Intensive care medicine**, v. 46, n. 7, p. 1339-1348, 2020.

GAMEIRO, J. et al. Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19: A Portuguese cohort. **Nefrología**, 2021.

GUPTA, S. et al. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 32, n. 1, p. 161-176, 2021.

HANSRIVIJIT, P. et al. Risk Factors, clinical characteristics, and prognosis of acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective cohort study. **Medicines**, v. 8, n. 1, p. 4, 2021.

HENDERSON, L.A. et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. **Arthritis & Rheumatology**, v. 72, n. 7, p. 1059-1063, 2020.

HIRSCH, J.S. et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. **Kidney international**, v. 98, n. 1, p. 209-218, 2020.

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. e8, 2020.

HOSTE, E.A.J. et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. **Intensive care medicine**, v. 41, n. 8, p. 1411-1423, 2015.

HOU, S.H. et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. **The American journal of medicine**, v. 74, n. 2, p. 243-248, 1983.

HUSAIN-SYED, F.; SLUTSKY, A.S.; RONCO, C. Lung–kidney cross-talk in the critically ill patient. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 194, n. 4, p. 402-414, 2016.

JEWELL, Paul D. et al. COVID-19-related acute kidney injury; incidence, risk factors and outcomes in a large UK cohort. **BMC nephrology**, v. 22, n. 1, p. 1-12, 2021.

KAMAL, M. et al. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. **International journal of clinical practice**, v. 75, n. 3, p. e13746, 2021.

KANBAY, M. et al. Acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients. **International urology and nephrology**, p. 1-8, 2021.

KEIDAR, S.; KAPLAN, M.; GAMLIEL-LAZAROVICH, A. ACE2 of the heart: from angiotensin I to angiotensin (1–7). **Cardiovascular research**, v. 73, n. 3, p. 463-469, 2007.

KELLUM, J.A. et al. Acute kidney injury. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 1, p. 1-17, 2021.

KOLHE, N.V. et al. Acute kidney injury associated with COVID-19: A retrospective cohort study. **PLoS medicine**, v. 17, n. 10, p. e1003406, 2020.

LEE, J.R. et al. Characteristics of acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients in an urban academic medical center. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 2, p. 284-286, 2021.

LEGRAND, M. et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. **Nature Reviews Nephrology**, p. 1-14, 2021.

LEWINGTON, A.; KANAGASUNDARAM, S. Renal association clinical practice guidelines on acute kidney injury. **Nephron**, v. 118, p. c349, 2011.

LI, X. et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. **Journal of pharmaceutical analysis**, v. 10, n. 2, p. 102-108, 2020.

LI, R. et al. Clinical characteristics of 225 patients with COVID-19 in a tertiary Hospital near Wuhan, China. **Journal of Clinical Virology**, v. 127, p. 104363, 2020.

LIU, P.P. et al. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. **Circulation**, v. 142, n. 1, p. 68-78, 2020.

LOWE, R. et al. Clinical characteristics and outcome of critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury: a single centre cohort study. **BMC nephrology**, v. 22, n. 1, p. 1-9, 2021.

LUMLERTGUL, N. et al. Acute kidney injury prevalence, progression and long-term outcomes in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. **Annals of intensive care**, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2021.

LUX, M. et al. The atypical chemokine receptor 2 limits progressive fibrosis after acute ischemic kidney injury. **The American journal of pathology**, v. 189, n. 2, p. 231-247, 2019.

MAI, H., et al. Rhabdomyolysis-induced acute kidney injury in a patient with undifferentiated connective tissue disease. **Medicine**. V. 98,n. 30, p. 1-5, 2019.

MALHA, L. et al. COVID-19 and the renin-angiotensin system. **Kidney international reports**, v. 5, n. 5, p. 563-565, 2020.

MARTINS, A.F.; ABDULKADER, R. Insuficiência Renal Aguda. 2004.

MEHTA, R.L.; CHERTOW, G.M. Acute renal failure definitions and classification: time for change?. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 14, n. 8, p. 2178-2187, 2003.

MENG, X.; NIKOLIC-PATERSON, D.J.; LAN, H.Y. Inflammatory processes in renal fibrosis. **Nature Reviews Nephrology**, v. 10, n. 9, p. 493-503, 2014.

MERAD, M.; MARTIN, J.C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. **Nature reviews immunology**, v. 20, n. 6, p. 355-362, 2020.

MOHAMED, M.M.B et al. Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in urban New Orleans. **Kidney360**, 2020.

MOLEDINA, D.G. 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. 490-499. e1, 2021.

NA, K.R. et al. Acute kidney injury and kidney damage in COVID-19 patients. **Journal of Korean medical science**, v. 35, n. 28, 2020.

NAIR, P.; BIHARI, D. Acute renal failure in the ICU in the 1990s--" anything goes"? **Intensive care medicine**, v. 23, n. 12, p. 1193, 1997.

NASER, M.N. et al. Risk factors, predictions, and progression of acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients: An observational retrospective cohort study. **Plos one**, v. 16, n. 9, p. e0257253, 2021.

NETO, O.M.V.; NETO, M.M.. Distúrbios do equilíbrio hidroeletrólítico. **Medicina (Ribeirao Preto)**, v. 36 n. 2/4, 2003.

NG, J.H. et al. Outcomes among patients hospitalized with COVID-19 and acute kidney injury. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 77, n. 2, p. 204-215. e1, 2021.

OLIVEIRA W.K. et al. Como o Brasil pode deter a COVID-19. *Epidemiol. Serv. Saude*, Brasília, 29(2):e2020044, 2020.

PECLY, I.M.D. et al. A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results. **Brazilian Journal of Nephrology**, 2021.

PEERAPORNROTANA, S. et al. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. **Kidney international**, v. 96, n. 5, p. 1083-1099, 2019.

PETEJOVA, N. et al. Acute toxic kidney injury. **Renal failure**, v. 41, n. 1, p. 576-594, 2019.

PIÑEIRO, G.J. et al. Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. **Journal of nephrology**, v. 34, n. 2, p. 285-293, 2021.

PITRE, T. et al. Incidence and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Admitted to Hospital With COVID-19: A Retrospective Cohort Study. **Canadian Journal of Kidney Health and Disease**, v. 8, p. 20543581211027759, 2021.

POBER, J.S.; SESSA, W.C. Inflammation and the blood microvascular system. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 7, n. 1, p. a016345, 2015.

RAHIMZADEH, H. et al. The Risk Factors and Clinical Outcomes Associated with Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19: Data from a Large Cohort in Iran. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 46, n. 5, p. 620-628, 2021.

RAJPAL, Aman; RAHIMI, Leili; ISMAIL-BEIGI, Faramarz. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. **Journal of diabetes**, v. 12, n. 12, p. 895-908, 2020

RODRIGUES, E.S. et al. Binding affinities and activation of Asp712Ala and Cys100Ser mutated kinin B1 receptor forms suggest a bimodal scheme for the molecule of bound-DABK. **Regulatory peptides**, v. 181, p. 37-44, 2013.

RONCO, C. et al. Cardiorenal syndrome. **Journal of the American college of cardiology**, v. 52, n. 19, p. 1527-1539, 2008.

RONCO, C.; BELLOMO, R.; KELLUM, J.A. Acute kidney injury. **The Lancet**, v. 394, n. 10212, p. 1949-1964, 2019.

RUIZ-ORTEGA, M. et al. Proinflammatory actions of angiotensins. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 10, n. 3, p. 321-329, 2001.

RUSSO, E. et al. Kidney disease and all-cause mortality in patients with COVID-19 hospitalized in Genoa, Northern Italy. **Journal of nephrology**, v. 34, n. 1, p. 173-183, 2021.

SANTOS, R.A.S. et al. Angiotensin-(1–7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 100, n. 14, p. 8258-8263, 2003.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA - SBC. Disponível em: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/noticias/20200330-segundo-posicionamento-covid19.asp>). Acessado em 10 de novembro de 2021.

SCHWILK, B. et al. Epidemiology of acute renal failure and outcome of haemodiafiltration in intensive care. **Intensive care medicine**, v. 23, n. 12, p. 1204-1211, 1997.

SEE, Y.P et al. Risk Factors for Development of Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: A Retrospective Observational Cohort Study. **Nephron**, v. 145, n. 3, p. 256-264, 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA – SBN. Diretrizes da AMB. Insuficiência Renal Aguda. 2007. Disponível em: <https://arquivos.sbn.org.br/uploads/Diretrizes_Insuficiencia_Renal_Aguda.pdf>. Acesso em: 15 de outubro de 2021.

SUWANWONGSE, K.; SHABAREK, N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. **Cureus**, v. 12, n. 4, 2020.

TARRAGÓN, B. et al. Acute kidney failure in patients admitted due to COVID-19. **Nefrología (English Edition)**, v. 41, n. 1, p. 34-40, 2021.

TAVERNA, G. et al. The kidney, COVID-19, and the chemokine network: an intriguing trio. **International Urology and Nephrology**, v. 53, n. 1, p. 97-104, 2021.

TERSALVI, G. et al. Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: possible mechanisms. **Journal of cardiac failure**, v. 26, n. 6, p. 470-475, 2020.

TOLOUIAN, R. et al. COVID-19 interactions with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment. **Journal of Renal Injury Prevention**, v. 9, n. 2, p. e19-e19, 2020.

UDUGAMA B., et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. **ACS Nano**. Apr 28;14(4):3822-3835. 2020.

VADUGANATHAN, M. et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 17, p. 1653-1659, 2020.

VARGA, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **The Lancet**, v. 395, n. 10234, p. 1417-1418, 2020.

VERDECCHIA, P. et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. **European journal of internal medicine**, v. 76, p. 14-20, 2020.

WAHRHAFTIG, K.M.; CORREIA, L.C.L.; SOUZA, C.A.M. Classificação de RIFLE: análise prospectiva da associação com mortalidade em pacientes críticos. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 34, p. 369-377, 2012.

WANG, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. **Jama**, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

WANG, F. et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a multicenter retrospective study. **Blood purification**, v. 50, n. 4-5, p. 499-505, 2021.

WILBERS, T.J.; KONING, M.V. Renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19: a retrospective study investigating mortality, renal recovery and filter lifetime. **Journal of Critical Care**, v. 60, p. 103-105, 2020.

WILKINS, R.G.; FARAGHER, E.B. Acute renal failure in an intensive care unit: incidence, prediction and outcome. **Anaesthesia**, v. 38, n. 7, p. 628-634, 1983.

XIA, P. et al. Clinicopathological features and outcomes of acute kidney injury in critically ill COVID-19 with prolonged disease course: a retrospective cohort. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 31, n. 9, p. 2205-2221, 2020.

XIAO, G. et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective observational study. **Journal of Southern Medical University**, v. 41, n. 2, p. 157, 2021.

XU, H. et al. Acute kidney injury and mortality risk in older adults with COVID-19. **Journal of nephrology**, v. 34, n. 2, p. 295-304, 2021.

XU, J. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe COVID-19 induced acute kidney injury. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 36, n. 3, p. 319-326, 2021.

YAN, Q. et al. Acute kidney injury is associated with in-hospital mortality in older patients with COVID-19. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 76, n. 3, p. 456-462, 2021.

YAN, R. et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, v. 367, n. 6485, p. 1444-1448, 2020.

YANG, X. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 5, p. 475-481, 2020.

ZAMONER, W. et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: 90 Days of the Pandemic in a Brazilian Public Hospital. **Frontiers in Medicine**, v. 8, p. 7, 2021.

ZHAO, G. et al. Association between furosemide administration and outcomes in critically ill patients with acute kidney injury. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 1-9, 2020.

ZHOU P, YANG XL, WANG XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**. 579(7798):270-273. 2020.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

ZIMMERMAN, J.L.; SHEN, M.C. Rhabdomyolysis. **Chest**, v. 144, n. 3, p. 1058-1065, 2013.

ZUNYOU, W.U.; MCGOOGAN, J.M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **Jama**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020.

1.