

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ANA PAULA RIBEIRO PIRES
GIOVANNA FIGUEIREDO OTTATI SILVA
RAPHAELA FERREIRA MARTINS PAES

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NA COVID-19

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ANA PAULA RIBEIRO PIRES
GIOVANNA FIGUEIREDO OTTATI SILVA
RAPHAELA FERREIRA MARTINS PAES

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NA COVID-19

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Professor Fabricio Guimarães Bino

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

ANA PAULA RIBEIRO PIRES
GIOVANNA FIGUEIREDO OTTATI SILVA
RAPHAELA FERREIRA MARTINS PAES

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA NA COVID-19

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2021

Duque de Caxias

2021

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho primeiramente à Deus, que nos deu força, disciplina e dedicação para desenvolvê-lo.

Em segundo lugar, à nossa família, pois é graças ao seu esforço que hoje podemos concluir nosso curso. Somos gratos aos nossos pais, irmãos e todos os que amamos pelo apoio durante a graduação, sempre nos incentivando e nos sustentando.

Em terceiro lugar dedicamos também à todos os queridos e colegas que nos ajudaram ao longo desta caminhada, nos trazendo apoio enquanto encerramos essa difícil etapa da vida acadêmica.

Dedicamos também à todos aqueles que sofreram de alguma forma devido à pandemia de COVID-19. Foi pensando nessas pessoas que executamos este projeto, com a esperança de somar conhecimento a quem esta pesquisa pode ajudar de alguma forma.

AGRADECIMENTOS

À Deus, sem Ele não teríamos capacidade para concluir este projeto;

Ao professor orientador Fabrício Guimarães Bino, que tanto nos acrescentou conhecimento suficiente e nos auxiliou na realização deste trabalho;

Aos nossos pais Wilson Pires e Mônica Pires, Sérgio Henrique e Ivana Ottati, Alair Martins e Suely Ferreira, e aos nossos irmãos Raquel Pires, Rafael Guedes e Hugo Ottati, por todo esforço e apoio que nos permitiram concluir o curso.

“Tenho-vos dito isto, para que em mim tenhais paz;
no mundo tereis aflições, mas tende bom ânimo, eu venci o mundo.”
(João 16:33)

RESUMO

Introdução: Tem sido observado em pacientes com pneumonia por SARS-Cov-2 a ocorrência de injúria renal aguda, sendo necessários cuidados em terapia intensiva e diálise. O envolvimento renal é comumente associado à infecção pelo COVID-19 e denota um péssimo prognóstico e um aumento na morbimortalidade da doença. **Objetivos:** dissertar e pontuar pontos importantes sobre as duas doenças separadamente, e, por conseguinte, correlacionar a injúria renal aguda com a COVID-19, destacando características importantes desse agravo. **Métodos:** revisão bibliográfica não sistemática da literatura abordando a relação entre o novo SARS-CoV-2, responsável pelo COVID-19, e a ocorrência de injúria renal aguda em alguns pacientes, e suas consequências clínicas. A fim de analisar dados presentes em na literatura, foram selecionados artigos presentes nas plataformas Google Acadêmico, UpToDate e Pubmed utilizando os seguintes termos: “SARS-CoV-2 renal tropism”, “coronavirus nephropathy”, “renal function in COVID-19”, “acute renal injury on COVID-19”, “insuficiência renal na covid-19”, “coronavirus infection”, “renal complications in COVID-19”. **Resultados:** Foi evidenciado que a disfunção orgânica nos pacientes hospitalizados por COVID-19 é de aproximadamente 33%, sendo a lesão renal aguda responsável por acometer cerca de 7%. Destes, a taxa de mortalidade foi superior a 90%. Estudos observacionais mostraram que a injúria renal aguda foi observada em 32-37% dos pacientes. 12-15% dos pacientes necessitaram de diálise, sendo a taxa de mortalidade dos que necessitaram de terapia intensiva mais alta. **Conclusões:** Foi observado que a insuficiência renal aguda é um achado comum entre pacientes hospitalizados com COVID-19, conferindo um mau prognóstico para a doença. Serão necessários mais estudos para compreender melhor a sua fisiopatologia, para que seja possível melhorar a sobrevida dos indivíduos acometidos. **Palavras-chave:** Injúria renal aguda, COVID-19, Nefropatia, Coronavírus.

ABSTRACT

Introduction: It has been observed in patients with pneumonia caused by SARS-Cov-2, the occurrence of acute kidney injury, requiring intensive care and dialysis care. Renal involvement is commonly associated with COVID-19 infection and has a poor prognosis and increased morbidity and mortality from the disease. **Objectives:** dissert and score important points about the two diseases separately, and, therefore, correlating acute kidney injury with COVID-19, highlighting important characteristics of this disease. **Methods:** non-systematic review of the literature addressing the relationship between the new SARS-CoV-2, responsible for COVID-19, and the occurrence of acute kidney injury in some patients, and its clinical consequences. In order to analyze data present in the literature, articles from Google Scholar, UpToDate and Pubmed platforms were selected using the following terms: "SARS-CoV-2 renal tropism", "coronavirus nephropathy", "renal function in COVID-19" , "acute renal injury on COVID-19", "renal insufficiency in covid-19", "coronavirus infection", "renal complications in COVID-19". **Results:** It was shown that organ dysfunction in patients hospitalized for COVID-19 is approximately 33%, with acute kidney injury being responsible for affecting approximately 7%. Of these, the mortality rate was over 90%. Observational studies have shown that acute kidney injury was observed in 32-37% of patients. 12-15% of patients required dialysis, the mortality rate for those requiring intensive care being higher. **Conclusions:** It was observed that acute renal failure is a common finding among patients hospitalized with COVID-19, giving a poor prognosis for the disease. More studies will be needed to better understand its pathophysiology, so that it is possible to improve the survival of affected individuals.

Keywords: Acute kidney injury, COVID-19, Nephropathy, Coronavirus.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CoV: Coronavírus

COVID-19: Corona virus disease 2019

CDC: Centros de Controle e Prevenção de Doenças

ECA-2: Enzima conversora de angiotensina 2

ECLIA: Imunoensaio por Eletroquimioluminescência

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent

HCoV: Coronavírus humano

IL: Interleucina

IRA: Injúria renal aguda

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

MMCDs: Medicamentos modificadores do curso da doença

OMS: Organização Mundial de Saúde

PEEP: Pressão positiva expiratória final

RT-PCR: Reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase

SARS: Síndrome respiratória aguda grave

SARS-CoV-2: Coronavirus da síndrome respiratória aguda grave 2

TNF α : fator de necrose tumoral α

TMPRSS2: Protease transmembrana serina 2

TSR: Terapia de substituição renal

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	1
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	6
3 – OBJETIVOS	8
4 – MATERIAIS E MÉTODOS	9
5 – RESULTADOS	10
6 – DISCUSSÃO	18
7 – CONCLUSÃO.....	20
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	22

1. INTRODUÇÃO

1.1. COVID-19

Em dezembro de 2019 foi identificado em Wuhan, na China, um novo coronavírus (SARS-CoV-2) que deu origem à COVID-19, uma doença infecciosa com manifestações clínicas variáveis, podendo ser assintomática, oligossintomática ou se apresentar com sintomas graves, como a síndrome da angústia respiratória aguda, que cursa com necessidade de suporte ventilatório. Subsequentemente, o vírus se espalhou pelo mundo causando uma pandemia.

O diagnóstico precoce e o isolamento dos pacientes suspeitos tem como função primordial auxiliar no controle da transmissão desse vírus, pois como é um vírus da família coronavírus (CoV), tem como principais formas de transmissão a pelas vias respiratórias e fecal-oral. Os sintomas da infecção pelo SARS-CoV-2 surgem após um período de incubação de aproximadamente 5 dias; os mais comuns são: tosse seca, febre, dor de garganta, cefaleia, mialgia, anosmia e ageusia súbitas, distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia), astenia e dispneia. Porém, foi observado ao longo da pandemia que de acordo com a região e de acordo com a variante viral, os sintomas se apresentavam de formas diferentes.

As manifestações clínicas, laboratoriais e os achados tomográficos são essenciais para determinar o curso de evolução da doença e a conduta certa a se tomar diante do agravo. Os principais marcadores laboratoriais inflamatórios que se apresentaram alterados no curso da infecção foram: proteína C reativa, lactato desidrogenase e a eritrossedimentação. Outras anormalidades laboratoriais também se fizeram presente como a hipoalbuminemia e a linfopenia. A tomografia computadorizada de tórax é de extrema importância para monitorar a progressão do acometimento pulmonar, avaliar a eficácia da terapêutica aplicada e é recomendado que se repita a tomografia de tórax 1 a 2 dias após a admissão. Os principais achados tomográficos são: opacidades múltiplas, bilaterais, posteriores e periféricas em vidro fosco, podendo estar acompanhada ou não de consolidação pulmonar; nos casos mais graves, além desses achados, pode apresentar também infiltrados pulmonares associados.

O diagnóstico pode ser clínico-epidemiológico ou feito através de exames laboratoriais e de imagem com alterações radiológicas sugestivas. Normalmente, até o oitavo

dia do início dos sintomas se faz o RT-PCR por swabs de nasofaringe e orofaringe em tempo real, que busca detectar o RNA do vírus através da amplificação do ácido nucleico pela reação em cadeia da polimerase. A partir do oitavo dia, pode-se detectar a presença de anticorpos em amostras coletadas para Ensaio imunoenzimático (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay - ELISA), Imunocromatografia (teste rápido), Imunoensaio por Eletroquimioluminescência (ECLIA) e pesquisa de antígenos pelo método de Imunocromatografia para detecção de antígeno. Evidências indicaram que a tomografia de tórax feita inicialmente tem uma taxa de detecção da doença mais alta que o exame molecular em reação de cadeia de polimerase.

Devido a transmissão ocorrer de pessoa a pessoa, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou emergência de saúde pública global e medidas extensas foram implementadas numa tentativa de controle, como o isolamento social, uso de medicamentos antivirais de amplo espectro, antimaláricos, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) biológicos, pois respostas imunes desajustadas resultam em imunopatologia e na alteração da troca gasosa pulmonar.

1.2. INJÚRIA RENAL AGUDA

A injúria renal aguda (IRA) é uma síndrome clínica ampla caracterizada pela redução aguda e reversível da função renal. Apresenta acúmulo de produtos finais do metabolismo do nitrogênio (uréia e creatinina), diminuição do ritmo de filtração glomerular e/ou do volume urinário e distúrbios hidro-eletrolíticos e ácido-base. A IRA abrange várias etiologias, incluindo azotemia pré-renal, necrose tubular aguda, nefrite intersticial aguda, doenças renais glomerulares e vasculíticas agudas e nefropatia obstrutiva pós-renal aguda. Além disso, mais de uma dessas condições podem coexistir ao mesmo tempo em um mesmo paciente e as evidências demonstram que mesmo em um caso de IRA leve e reversível podem ocorrer consequências clínicas importantes, incluindo o fato de aumentar o risco de morte.

As manifestações e as consequências clínicas da injúria renal aguda são semelhantes e, devido a isso, independentemente da etiologia ser predominantemente renal (lesão direta no parênquima renal) ou causada por fatores externos que provocaram a injúria renal, a síndrome da injúria renal aguda inclui tanto a lesão direta do rim como também o comprometimento agudo da lesão renal.

Quadro 1: Classificação KIDGO para IRA:

	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
Aumento da creatinina	$\geq 0,3$ mg/dL em 48h ou aumento de 1,5 - 1,9 vezes a linha de base.	2,0 - 2,9 vezes a linha de base.	$\geq 0,4$ mg/dL ou aumento de 3,0 vezes a linha de base <i>ou</i> início da terapia de substituição renal <i>ou</i> em pacientes com > 18 anos com diminuição da filtração glomerular.

Fonte: Kellum, J. A., & Lameire, N. (2013). Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). Critical Care, 17(1), 204.

No estágio 3 a causa da injúria renal aguda deve ser determinada sempre que possível.

Quadro 2: Débito urinário na IRA:

Estágio 1	< 0,5 mL/kg/hora por 6 a 12 horas
Estágio 2	< 0,5 mL/kg/hora por ≥ 12 horas
Estágio 3	< 0,3 mL/kg/hora por ≥ 24 horas ou anúria por ≥ 12 horas

Fonte: Kellum, J. A., & Lameire, N. (2013). Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). Critical Care, 17(1), 204.

A injúria renal aguda pode ser classificada em pré-renal, renal e pós-renal e é importante estabelecer uma causa subjacente, fatores de risco e possíveis complicações, pois cursa com sinais e sintomas inespecíficos e na maioria das vezes são mascarados pela doença de base.

O diagnóstico é feito através da história clínica para avaliação da existência de comorbidades associadas, medicações em uso, antecedentes de obstrução vascular, ocorrência de intoxicações exógenas, traumatismos recentes, uso de contraste para realização de exames de imagem, quimioterapia, terapia com ventilação mecânica recente, se houve depleção hídrica, ocorrência de sepse, entre outros; mas, para diagnóstico e classificação da injúria renal aguda, devem ser utilizados os critérios do KDIGO 2012. Exames complementares também podem ser feitos em conjunto para melhor avaliação, como hemograma, creatinina

sérica, uréia, sódio, potássio, cálcio e gasometria arterial. Na urina, avalia-se a presença de sedimentos urinários, sódio, creatinina, uréia e osmolalidade. A ultrassonografia com Doppler de rins e vias urinárias pode auxiliar na avaliação do tamanho do rim, formato, ecogenicidade, simetria e se há presença de alguma obstrução de origem urológica. Deve-se evitar exames contrastados pelo risco de fibrose nefrogênica sistêmica e por complicações que podem ser decorrentes da insuficiência renal apresentada. A biópsia do parênquima renal só é feita em casos específicos e indicados, como por exemplo, quando não há causa identificada.

O tratamento consiste principalmente em estabilização da doença de base, da clínica e da hemodinâmica, na monitorização da diurese, balanço hídrico rigoroso, manutenção da volemia, correção de distúrbios hidroeletrólíticos, acidose metabólica e das doses de medicações de acordo com o valor da taxa de filtração glomerular estimada, suspensão de medicações nefrotóxicas e, se possível, substituí-las posteriormente. Manter dieta por via oral ou enteral sempre que possível. Quando for indicado e necessário, fazer diálise; sendo as indicações absolutas: uremia, hipervolemia refratária a diuréticos, hipercalemia refratária ao manejo clínico, acidose metabólica refratária ao uso de bicarbonato de sódio ou quando o bicarbonato de sódio está contraindicado.

1.3 INJÚRIA RENAL AGUDA NA COVID-19

Ao longo da pandemia do novo coronavírus foram observados que pacientes diagnosticados com COVID-19 passaram a apresentar injúria renal aguda associada à necessidade de ventilação mecânica, maior tempo de internação hospitalar e demais complicações. São fatores de risco independentes para ocorrência de injúria renal aguda na COVID-19: sexo masculino, raça negra, idade avançada, obesidade, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doença cardiovascular, taxa de filtração glomerular diminuída, nível de interleucina-6 elevado, terapia com ventilação mecânica ou uso de medicamentos vasopressores.

A injúria renal aguda (IRA) está intimamente associada à alta morbimortalidade nos pacientes com COVID-19. Pacientes com proteinúria e níveis elevados de uréia e creatinina séricas possuem uma maior taxa de mortalidade e a presença de RNA do SARS-CoV-2 no rim está relacionada à idade avançada, comorbidades e à uma redução da sobrevida desses

pacientes. Aparentemente, o vírus apresenta um tropismo pelo tecido renal, logo, mesmo os pacientes que não possuem lesão renal prévia podem apresentar, com menor frequência, a presença do RNA viral nos rins.

A IRA por SARS-CoV-2 pode ser mediada por citocinas ou por infecção viral direta e replicação em células epiteliais renais; paralelamente, a hipóxia e o estado de hipercoagulabilidade causados pelo vírus também contribuem para a lesão renal. A principal característica é a localização nos túbulos renais e isso se explica pelo fato de que a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) é altamente expressa nas bordas das células tubulares proximais e, em menor grau, é expressa nos podócitos, mas não nas células endoteliais e mesangiais glomerulares, sugerindo, portanto, que esses órgãos possam estar em risco de dano, pois estudos relataram que o SARS-CoV-2 tem tropismo pela mesma enzima conversora de angiotensina 2 ligada à membrana das células. Além disso, os túbulos renais são mais sensíveis à isquemia e hipóxia em comparação aos glomérulos e o estado de hipercoagulabilidade reduz a velocidade do fluxo sanguíneo nos capilares dos túbulos, gerando um maior risco de formação de microtrombos.³⁰

Até o presente momento, não está elucidado se a IRA na COVID-19 ocorre em decorrência dos efeitos citopáticos induzidos pelo SARS-CoV-2 ou por uma resposta inflamatória sistêmica exagerada pela “tempestade” de citocinas. Achados recentes confirmaram a íntima relação entre o dano alveolar e tubular - o eixo pulmão-rim na síndrome respiratória aguda, pois o vírus pode acessar a corrente sanguínea a partir da circulação pulmonar, se acumulando nos rins e conseqüentemente causando danos as células renais.

Foi constatado que o envolvimento renal é comumente associado à infecção pelo vírus da COVID-19 e que o agravamento da função renal denota um péssimo prognóstico e um aumento considerável na morbimortalidade da doença. Por isso, é de suma importância que desde o diagnóstico da doença seja feito um acompanhamento e monitoramento da função renal para minimizar esse desfecho desfavorável relacionado à insuficiência renal.

Uma vez que a COVID-19 grave geralmente cursa com grande demanda de administração de fluidos, é crucial se atentar ao volume de líquido com o objetivo de manter a estabilidade hemodinâmica, reduzindo assim o risco do desenvolvimento de IRA. No mais, pode-se fazer necessária a anticoagulação, com o intuito de diminuir a formação de microtrombos e reduzir a lesão renal.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

O coronavírus surgiu no final de 2019 em Wuhan, cidade chinesa, dando origem à doença COVID-19, que rapidamente se espalhou pelo restante do mundo, sendo responsável pela pandemia global que perdura até hoje na maioria dos países. Os primeiros casos de COVID-19 no Brasil foram identificados no início de 2020, levando rapidamente à sobrecarga dos sistemas de saúde com potencial colapso.

Ao longo do tempo, foram sendo pesquisadas diferentes formas de abordagem para a pneumonia causada pela COVID-19, porém até hoje o mais eficaz tem sido o tratamento apenas sintomático. Em alguns pacientes, pode ser observada uma evolução mais grave da doença, se fazendo necessárias medidas de intervenção mais invasivas. Um desses problemas é a ocorrência de injúria renal aguda, que causa um desequilíbrio hidroeletrólítico e ácido-básico no organismo, além de levar à uremia, que provocam uma piora do prognóstico.

Atualmente algumas análises evidenciaram que a injúria renal aguda é o principal fator de risco para aumento da mortalidade, maior até que a insuficiência respiratória aguda. Por esse motivo, são necessárias novas pesquisas para abordagem e tratamento eficaz no manejo desses pacientes.

Desde o início da pandemia, cientistas vem dedicando suas vidas para o desenvolvimento de uma vacina eficaz que combata o vírus da COVID-19. Diversos tipos de vacinas estão sendo desenvolvidas por todo o mundo com diferentes mecanismos, como, vacina de vírus inativado ou atenuado, baseadas em proteínas, vetores virais e de RNA e DNA. Hoje, há 14 imunizantes aprovados para o uso emergencial, em ordem decrescente de eficácia listados a seguir: Pfizer-BioNTech, Moderna, Sputnik V, Oxford-AstraZeneca, Covishield, Janssen, Cansino, Sinopharm (Pequim), SinoPharm (Wuhan), Sinovac/Coronavac, Bharat Biotech/Covaxin, Instituto Vector (Rússia)/EpiVacCorona, Anhui Zhifei Longcom, Centro Chumakov/KoviVac.

A IRA foi reconhecida pela primeira vez em 1940 durante a segunda guerra mundial, durante um bombardeio em Londres, foi descrito uma queda abrupta da função renal em vítimas de esmagamento que se encontravam gravemente feridas. Na época, necrose tubular aguda foi o termo utilizado para nomear a entidade clínica, pois através do estudo histopatológico era visto necrose irregular dos túbulos renais nas autópsias feitas. A

mortalidade pela IRA se aproximava de 100% nessa época, pois não tinha sido desenvolvida ainda a terapia por hemodiálise. A hemodiálise foi usada pela primeira vez durante a Guerra da Coreia em 1950 para tratar as vítimas que apresentavam o quadro de injúria renal aguda, isso proporcionou a diminuição de aproximadamente 50% na taxa de mortalidade por essa entidade clínica.

Nos cinquenta anos seguintes muito se foi estudado para melhora da sobrevida desses pacientes acometido pela IRA. Nesse contexto, foi estudada a patogênese da doença e suas etiologias, porém mesmo assim não se obteve uma queda significativa da mortalidade. Foi constatado que idade avançada e comorbidades são cada vez mais associados à ocorrência da IRA. Ainda durante a guerra da Coreia foi implementado no manejo da fase aguda da doença a infusão intravenosa de líquidos já nos campos de batalha. O que fez diferença também para melhora da evolução da doença foi a rápida evacuação dos soldados para hospitais através de helicópteros disponíveis nas bases militares. Na guerra do Vietnã que se iniciou em 1955, esse manejo clínico implementado na guerra da Coreia, foi otimizado mais ainda, provocando o decaimento da incidência da IRA. Toda essa sequência histórica de eventos denota que uma intervenção precoce com ressuscitação volêmica previne a progressão da azotemia pré-renal para IRA estabelecida, pelo menos nesse contexto das Guerras.

Atualmente com os avanços tanto da medicina quanto dos estudos relacionados a IRA, o manejo clínico da doença consiste em estabilização da doença de base, da clínica e da hemodinâmica, monitoração da diurese, manutenção da volemia, correção de distúrbios possivelmente associados, como distúrbios hidroeletrolíticos ou ácido-base e quando indicada, terapia através da hemodiálise.

3 – OBJETIVOS

3.1 GERAL

Essa revisão visa a construção de conhecimento sobre a nova condição clínica com o objetivo de esclarecer sobre a doença, assim como seu possível manejo. Analisar efeitos multissistêmicos que incluem a insuficiência renal aguda, comumente relatada como uma complicação entre pacientes com COVID-19 e que resulta em desfechos fatais. Investigar a possibilidade de intervenção precoce e mais agressiva para reduzir a extensão do dano renal pelo COVID-19.

3.2 ESPECÍFICOS

3.2.1 Abordar a infecção pelo novo coronavírus e o acometimento de múltiplos órgãos que se correlacionam com a gravidade da doença.

3.2.2 Abordar o mecanismo da insuficiência renal aguda, fisiopatologia e fatores de risco.

3.2.3 Coletar dados atualizados sobre as diferentes manifestações renais de COVID-19 e suas taxas de incidência.

3.2.4 Investigar a eficácia de medidas de saúde pública implementadas com o objetivo de redução do número de casos.

4 – MATERIAIS E MÉTODOS

Revisão sistemática da literatura abordando a relação entre o novo SARS-CoV-2, responsável pelo COVID-19 e a ocorrência de injúria renal aguda em alguns pacientes, bem como suas consequências clínicas. A fim de analisar dados presentes em na literatura, foram selecionados artigos presentes na plataforma Google Acadêmico utilizando os seguintes termos: “SARS-CoV-2 renal tropism”, “coronavirus nephropathy”, “renal function in COVID-19”, “acute renal injury on COVID-19”, “insuficiência renal na covid-19”, “coronavirus infection”, “renal complications in COVID-19”, “quarentena e isolamento na covid”. Foi usada a ferramenta de recursos clínicos eletrônicos “UpToDate” utilizando os mesmos termos e, também, uma busca na plataforma de artigos PubMed® com os termos “covid 19 and acute kidney injury” e “vaccines to prevent SARS-CoV-2 infection”.

Foram encontrados 47 artigos e selecionados 39 destes, que abordavam mais especificamente a falência renal aguda em pacientes com COVID-19. Foram excluídos artigos que mostravam análises em pacientes já portadores de doença renal crônica que adquiriram a doença, e suas implicações, além de análises sobre falência de outros sistemas em decorrência do COVID-19.

5 – RESULTADOS

Os coronavírus (CoV) são patógenos que podem infectar os sistemas respiratório, gastrointestinal, hepático e nervoso central de humanos e várias outras espécies de animais, sendo as infecções agudas ou persistentes, transmitidas principalmente pelas vias respiratórias e fecal-oral. Em dezembro de 2019, pacientes foram internados em hospitais em Wuhan (China) com diagnóstico inicial de pneumonia com etiologia desconhecida. Posteriormente, foi identificado um novo coronavírus humano (HCoV) patogênico, denominado coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), agente etiológico da COVID-19 (Corona virus disease 2019), que rapidamente causou uma pandemia representando uma séria ameaça à saúde pública global.

A doença se manifesta principalmente como uma infecção pulmonar com sintomas que variam de infecção respiratória superior leve a pneumonia grave, síndrome da dificuldade respiratória aguda e morte, afetando desproporcionalmente pacientes com comorbidades pré-existent.

Apesar da insuficiência respiratória ser o principal fator de risco para uma evolução mais grave na COVID-19, não se deve subestimar o acometimento de outros órgãos e sistemas. Foi observado que além da SARS (Síndrome Respiratória Aguda Grave), os pacientes também apresentaram insuficiência renal aguda (IRA), lesão cardíaca aguda e choque, eventualmente seguidos por falência múltipla dos órgãos. A injúria renal aguda é uma complicação importante da COVID-19, caracterizando-se por apresentar maior gravidade de acordo com o estágio da doença, sendo este um determinante de um maior risco de óbito. Após a infecção nos pulmões, o vírus cai na circulação sanguínea e se acumula nos rins, causando prejuízo em sua função. O rim é o segundo órgão mais afetado pela doença, atrás apenas do pulmão, e seguido pelo coração e fígado. Relatos iniciais de exame histopatológico de tecido renal autopsiado mostram partículas virais de SARS-CoV-2 em células tubulares renais e podócitos, sugerindo infecção viral direta, bem como achados de necrose tubular aguda, enquanto IRA associada à rabdomiólise e glomerulopatias também pode ocorrer.

A SARS e a hemorragia alveolar difusa são as principais manifestações de COVID-19. Relatórios indicam que o envolvimento renal é frequente e varia de proteinúria leve a lesão renal aguda avançada. Disfunção renal, principalmente IRA, hematúria e proteinúria, ocorrem

em casos de COVID-19 dentro de 3 semanas após o início dos sintomas; entretanto, as complicações renais estão associadas a uma mortalidade mais elevada. A estreita relação temporal entre a IRA e a ocorrência de insuficiência respiratória é um tanto sugestiva de necrose tubular aguda isquêmica, que muitas vezes acontece em concordância com o colapso sistêmico.

Estudos evidenciaram que a incidência de disfunção orgânica nesses pacientes é de aproximadamente 33%, sendo a lesão renal aguda responsável por cerca de 7%. Destes, a taxa de mortalidade foi superior a 90%, e apenas 1% dos pacientes recuperados apresentaram esta complicação. A associação da IRA com COVID-19 está intimamente relacionada com a necessidade de terapia intensiva e ventilação mecânica, mostrando que a doença renal, na maioria das vezes, determina uma evolução mais desfavorável. Em vista disso, se tornou de grande relevância o estudo para entendimento de como o vírus afeta os rins.

A incidência de IRA entre pacientes com COVID-19, especialmente naqueles em ambiente intra-hospitalar, varia dependendo da localização geográfica e da proporção de pacientes graves incluídos em cada estudo. Em dois grandes estudos observacionais de mais de 5.000 pacientes hospitalizados com COVID-19, a IRA foi observada em 32-37% dos pacientes. Dentre esses, aproximadamente metade tinha doença leve (aumento de 1,5 a 2 vezes na creatinina sérica) e o restante tinha doença moderada ou grave (mais do que o dobro da creatinina). 12-15% dos pacientes exigiram terapia de substituição renal (TSR), sendo a taxa de mortalidade dos que necessitaram dentro de duas semanas de admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) bem mais alta. Aproximadamente metade dos pacientes com IRA não obteve recuperação completa da função renal na alta hospitalar e muitos ficaram dependentes de TSR por meses, com risco de desenvolver doença renal crônica ou doença renal em estágio terminal.

A avaliação da função renal deve ser feita principalmente através da medida de creatinina sérica de acordo com a classificação KDIGO, sendo de grande importância um acompanhamento periódico em pacientes com COVID-19, para observar e detectar precocemente se há alguma mudança abrupta em seu valor. O aumento da creatinina sérica basal está fortemente relacionado à piora da condição clínica desses pacientes. Cheng et al.⁸ mostrou uma diferença importante na evolução mais severa da doença entre os dois grupos de pacientes: um com creatinina sérica basal normal, e outro com creatinina sérica basal

alterada. Yang et al.³⁹ evidenciou que 50% dos pacientes no estudo em questão já foram admitidos no hospital com a taxa de creatinina basal elevada. No entanto, pacientes que foram internados com a taxa de creatinina sérica normal também acabaram sofrendo um aumento em seus níveis nos testes seguintes, juntamente com uma queda da taxa de filtração glomerular, mostrando um prejuízo na função renal. Essas alterações foram encontradas majoritariamente em pacientes que necessitaram de tratamento em unidades de terapia intensiva e/ou vieram a óbito devido à infecção pelo COVID-19.

Um estudo comparou a incidência de IRA entre pacientes hospitalizados com e sem COVID-19 e a incidência de IRA foi maior entre os pacientes que tiveram COVID-19 em comparação com pacientes hospitalizados por outros motivos. Marcadores de inflamação, como proteína C reativa e ferritina, pareceram ser maiores entre os pacientes que tinham COVID-19 em comparação com aqueles que não tinham.

Outro estudo foi feito com pacientes hospitalizados com COVID-19 de 1º de março de 2020 a 5 de abril de 2020 em 13 hospitais acadêmicos e comunitários da Northwell Health, na região metropolitana de Nova York, em que 6.477 pacientes foram internados com diagnóstico de COVID-19 presente na admissão ou feito durante a internação e destes, 5.449 foram usados como coorte de análise, excluindo pacientes com menos de 18 anos de idade, com doença renal em estágio terminal ou com transplante renal. Dos 5.449 considerados, 1.993 (36,6%) desenvolveram IRA e 14,3% necessitaram de terapia renal substitutiva. É importante ressaltar que, no estudo analisado, dos pacientes hospitalizados que necessitaram de terapia intensiva, a taxa de IRA foi alta, principalmente nos que se submeteram à intubação, com 89,7% dos pacientes em ventilação mecânica em comparação a 21,7% de pacientes não ventilados. Além disso, a injúria renal em estágios mais severos (2 e 3) foi observada em 65,5% dos pacientes intubados, comparado com uma taxa de apenas 6,7% em pacientes não intubados. Dos que necessitaram de ventilação, 52,2% tiveram o início da IRA em até 24 horas após a intubação.¹⁴

A causa do envolvimento renal na COVID-19 parece ser multifatorial. A fisiopatologia da IRA atualmente depende de mecanismos inespecíficos (hipovolemia, insuficiência cardíaca direita, drogas nefrotóxicas, sepse nosocomial, PEEP elevada em casos que requerem ventilação mecânica e alterações hemodinâmicas) ou pode estar associada a mecanismos específicos de COVID (lesão viral direta, ativação desequilibrada do Sistema Renina-

Angiotensina-Aldosterona (SRAA), citocinas pró-inflamatórias provocadas pela infecção viral e um estado pró-coagulante). A patogênese da IRA nesses pacientes ainda não está totalmente definida, mas foi observado que a presença de comorbidades prévias influencia significativamente na sua evolução de forma desfavorável. Uma possível explicação para a alta prevalência de injúria renal aguda em pacientes com COVID-19 é a história prévia de doença renal crônica. Esses pacientes já possuem uma predisposição por apresentarem um estado pró-inflamatório, com prejuízo na função de algumas células do sistema imune, sendo este um grupo de risco maior para infecções. No entanto, este fator somente não é suficiente para explicar a grande prevalência de IRA nesses pacientes. Por isso, outros estudos sugerem que a pneumonia severa seja o principal fator de risco para o desenvolvimento da injúria renal nos pacientes com COVID-19, estabelecendo uma relação entre a gravidade da doença e o acometimento dos rins. O vírus causa um dano no tecido renal, através da ECA-2 (enzima conversora de angiotensina 2), que funciona como um receptor de entrada na célula. O SARS-CoV-2 pode entrar nas células hospedeiras por dois mecanismos possíveis: endocítico e não endocítico. A fusão do envelope do vírus com a membrana celular do hospedeiro é vital para a entrada do vírus nas células renais. Uma clivagem proteolítica específica da proteína S, chamada de etapa de iniciação, gera os peptídeos SARS-CoV-2 ativados por fusão. As expressões de ECA-2, bem como a atividade de certas proteases resultam em infecção celular. Os genes da ECA-2 e da protease transmembrana, serina 2 (TMPRSS2) são expressos nas células renais tanto quanto no pulmão, intestino delgado e esôfago; sendo estes os alvos comuns do SARS-CoV-2. Estudos recentes colocam podócitos e túbulos convolutos proximais (que expressam genes da ECA-2) como células hospedeiras importantes do SARS-CoV-2, assim, cria-se uma hipótese de que o vírus inicialmente entra na arteríola e nos capilares glomerulares e infecta as células endoteliais glomerulares, em seguida, os podócitos são infectados e o vírus entra no fluido tubular e, conseqüentemente, se liga aos seus receptores nos túbulos proximais. A expressão dessa enzima nos rins é cerca de 100 vezes maior que no tecido alveolar, o que fortalece a hipótese de que a IRA na COVID pode se instalar por uma via dependente da ECA-2. Por último, a infecção por COVID-19 leva à liberação de citocinas virais e mediadores inflamatórios que podem exercer indiretamente um efeito prejudicial ao tecido renal, como hipóxia, choque e rabdomiólise. O SARS-CoV-2 pode induzir resposta imune em duas fases: uma resposta imune adquirida específica precoce para

erradicar o vírus e inibir a progressão da doença e, uma inflamação descontrolada (mecanismo responsável pela SARS). O vírus se propaga afetando tecidos sob respostas imunes ineficazes e as células T sofrem necrose ou apoptose devido a exacerbada liberação de citocinas. Especialmente nos casos de doença grave, ocorre uma redução da circulação de Células T CD4 e CD8 e aumento dos níveis de IL-10 e fator de necrose tumoral α (TNF α), consequentemente, uma inflamação desenfreada prejudica a eliminação viral pela promoção da exaustão de células T. Quase todos os pacientes com COVID-19 desenvolvem linfopenia, sendo mais um indicativo de distúrbio do sistema imunológico. Macrófagos renais desempenham um papel fundamental na defesa imunológica, visto que são as células predominantes que se comunicam com os alvos do vírus e podem ativar a sinalização de fagócitos e quimiocinas. O efeito citopático do SARS-CoV-2 pode causar dano direto às células tubulares renais durante as etapas de infecção e replicação, propagando uma resposta imune complexa. Além disso, a rede de quimiocinas, a ativação das cascatas do complemento e a coagulação desempenham um papel potencial no desenvolvimento da IRA em pacientes com COVID-19. Portanto, a desregulação das respostas imunológicas induzida por SARS-CoV-2, incluindo tempestade de citocinas, síndrome de ativação macrofágica e linfopenia podem ser causas da IRA. Interações de órgãos, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, rabdomiólise e sepse são outros mecanismos potenciais. A própria entrega mais baixa de oxigênio ao rim pode causar lesão isquêmica. A IRA foi associada à necessidade de ventilação mecânica e ao maior tempo de internação, no entanto, a fisiopatologia, a epidemiologia, o manejo e os resultados associados variam muito entre os estudos; ainda não está claro se a IRA se deve a alterações hemodinâmicas e liberação de citocinas ou se o vírus também leva à citotoxicidade direta. Compreender as vias moleculares fundamentais e a fisiopatologia dessa complicação é necessário para desenvolver estratégias de gerenciamento e projetar terapias eficazes, pois até o momento, nenhum tratamento específico está disponível para IRA induzida por COVID-19. O bloqueio das vias de entrada do vírus, incluindo receptor(es) viral(is), enzimas de iniciação viral e controle das respostas imunes podem ser estratégias importantes para desenvolver novos medicamentos para controlar a doença e diminuir a disfunção de múltiplos órgãos.

Em relação à mortalidade, existe uma associação importante entre a gravidade das manifestações do COVID-19 e o prejuízo da função renal. Estudos mostraram que 29% dos

pacientes hospitalizados com a forma severa de COVID desenvolveram IRA, comparado a um percentual de 1,2% dos pacientes não graves que também desenvolveram. Chen et al.⁷ mostrou que, dos pacientes que apresentaram essa complicação, 25% vieram a óbito e apenas 1% se recuperaram da infecção. Além disso, este mesmo estudo com 29 pacientes com injúria renal, resultou num percentual de 96,55% de mortalidade.

Potenciais opções de tratamento para COVID foram sugeridas em alguns estudos. Lai et al.¹⁸ mostrou que mais de 85% dos pacientes receberam medicamentos antivirais, como: Oseltamivir 75mg de 12 em 12 horas via oral, Ganciclovir 0,25mg de 12 em 12 horas via intravenosa, e Lopinavir/Ritonavir tabletes 400/100mg duas vezes ao dia via oral. Foi prescrito também antibioticoterapia de forma empírica para 90% dos pacientes, e 15% receberam medicações antifúngicas.¹⁷ Até o dado momento, não existe medicação totalmente eficaz contra a infecção, porém algumas foram propostas, como os antivirais supracitados, cloroquina e medicamentos tradicionais chineses, no entanto, sem resultados de grande relevância in vivo.

A perda da função renal pode levar à parada de excreção de metabólitos e toxinas, o que irá causar um desequilíbrio da homeostase de eletrólitos e do equilíbrio ácido-básico. Quando a disfunção é muito severa, pode ocorrer síndrome urêmica (encefalopatia, neuropatia, pericardite), sobrecarga de volume (dispneia, edema pulmonar) e distúrbios eletrolíticos (especialmente hipercalemia), os quais estão associadas ao aumento da morbimortalidade. Alguns pacientes nunca recuperam completamente a função renal e podem precisar de diálise em longo prazo. A detecção precoce e a intervenção no momento correto são de grande significância para diminuir o número de complicações e melhorar o prognóstico. É de grande importância a medição mais frequente da creatinina sérica, terapia anticoagulante apropriada, bem como o suporte hemodinâmico adequado, evitando sempre drogas potencialmente nefrotóxicas.

Em prol de reduzir os danos causados pela pandemia de COVID-19 é importante que sejam adotadas medidas de saúde pública para prevenção e controle infeccioso. É primordial que se reduza o contato entre as pessoas para limitar a transmissão do vírus, por isso em todo o mundo foram adotadas medidas de isolamento e distanciamento social. Com base na experiência prévia do manejo de infecções, a OMS recomendou algumas intervenções para redução do risco de transmissão da doença, incluindo evitar contato próximo com pessoas

possivelmente infectadas, lavar as mãos frequentemente - especialmente após contato com pessoas doentes ou ambientes.¹⁸

O CDC (Centro de Controle e Prevenção de Doenças) recomendou medidas agressivas para desacelerar a transmissão do vírus nos Estados Unidos. As orientações incluíam identificar e isolar casos de COVID e seus contactantes, e limitar a chegada de viajantes da China e posteriormente outros países. Enquanto isso, todos os esforços foram voltados para retardar o espalhamento da doença, com o objetivo de ganhar um tempo maior para otimizar os sistemas de saúde para fornecer atendimento a toda a população, além de desenvolver melhores métodos diagnósticos e terapêuticos.

Além disso, foram realizadas intervenções do governo como o cancelamento de eventos em massa, fechamento temporário de escolas e locais de trabalho, bloqueio de fronteiras e a recomendação para a população ficar em casa para evitar aglomerações e auxiliar no combate à pandemia do COVID-19.

Devido à alta transmissibilidade do vírus, o ideal seria que os sistemas de vigilância adotassem métodos de detecção precoce de casos na população, realizando testes diagnósticos em massa, e isolando casos confirmados. No Brasil, observou-se que grande parte dos casos de infecções pelo SARS-CoV-2 não foi diagnosticada, contribuindo assim com uma transmissão descontrolada do vírus, com piora do número de casos, óbitos e lotação das unidades de saúde. Dessa forma, se tornou mais difícil também o monitoramento da evolução da pandemia, impossibilitando a avaliação de uma possível inclusão de outras medidas governamentais de combate ao vírus.

Segundo especialistas, as medidas de isolamento menos restritivas (isolamento de casos suspeitos, quarentena dos contatos e distanciamento social de idosos e pessoas com maior risco de doença grave) pode reduzir o pico de casos que necessitem de atendimento médico, diminuindo também a taxa de mortalidade. Porém ainda assim não seria suficiente para evitar a sobrecarga e possível colapso dos sistemas de saúde, logo conclui-se que a solução seria a adoção de medidas drásticas de distanciamento social, não só de casos suspeitos e grupos de risco, mas para toda a população.¹¹

Como, até o dado momento, a etiologia e patogenia da IRA na COVID-19 não foi totalmente compreendida, não há profilaxia nem tratamento curativo específico para a injúria renal nesses casos, e nem suas consequências a longo prazo. Por isso, a única forma de evitar

de fato uma lesão renal aguda é tomar as precauções contra a infecção pelo COVID, pois, uma vez se prevenindo contra a doença de base, evita-se também os seus desfechos desfavoráveis.

6 – DISCUSSÃO

A infecção por COVID-19 é uma doença que acomete principalmente o trato respiratório, no entanto, com potencial risco de levar à uma disfunção de outros órgãos, inclusive os rins, aumentando significativamente a sua morbimortalidade.

É considerável o número de pacientes que evoluem para injúria renal aguda na infecção pelo novo coronavírus, portanto, é de extrema importância a monitorização da função renal desde o início da doença, para que a terapêutica já seja manejada na fase aguda do agravo, evitando um péssimo desfecho.

Foi observado, nos estudos analisados, que a injúria renal aguda se manifesta, na grande maioria das vezes, em pacientes com alguma comorbidade prévia — podendo ser até mesmo doença renal crônica ou apenas um achado de creatinina sérica elevada — ou então os que apresentem sintomas respiratórios mais severos. Essas condições clínicas já conferem uma evolução mais grave da infecção; isso somado ao risco aumentado de desenvolvimento da IRA acaba conferindo um prognóstico péssimo a esses pacientes.

Esses dados levam a considerar que ações podem ser tomadas como prevenção para evitar uma evolução tão desfavorável. Além das medidas sanitárias orientadas pelo governo, é de extrema importância que seja realizado o diagnóstico precoce e em massa, a fim de isolar os casos confirmados, acompanhar os casos suspeitos e com maior risco potencial de evoluir de forma grave, e assim protegendo aqueles que são considerados “grupos de risco”, pois grande parte da transmissão ocorre através de indivíduos assintomáticos, pré-sintomáticos ou oligossintomáticos. Isso pode ser feito através de testes rápidos para toda a população, se tornando mais fácil então o controle da transmissão viral.

As consequências de médio e longo prazo da nefropatia por COVID-19 são desconhecidas e merecem um acompanhamento rigoroso. Até o momento, pouco se sabe sobre IRA em COVID-19 além da taxa; por exemplo, faltam descrições mais amplas do momento, da relação com insuficiência respiratória e dos fatores de risco, uma análise detalhada dos requisitos de terapia renal substitutiva e também dos resultados pós-IRA. Sabe-se que é necessário estar atento e monitorar precocemente a função renal e também o manuseio das amostras de urina dos pacientes com COVID-19 e que estejam com IRA para prevenir infecções acidentais.

A maioria dos estudos atuais relataram que o tratamento até o dado momento é apenas sintomático, com controle rigoroso da função renal, volemia, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico. Sabe-se que atualmente não existe tratamento precoce que seja comprovadamente eficaz contra a COVID grave. No entanto, é importante que os pacientes sabidamente portadores de comorbidades, como por exemplo insuficiência renal, realizem tratamento adequado a nível ambulatorial, com controle eficaz da doença. É notório que o Brasil é um país de extrema desigualdade, onde observa-se um grande número de pessoas que não têm ao menos conhecimento sobre as doenças que possuem e nem suas possíveis consequências. A atenção básica em saúde se mostra de grande relevância para evitar uma série de problemas, incluindo a evolução desfavorável de uma infecção viral, como foi visto nessa pandemia. Apesar de não haver prevenção medicamentosa para COVID, a promoção de saúde é sempre considerada prevenção importante para quaisquer condições clínicas e suas evoluções.

7 – CONCLUSÃO

A infecção pelo SARS-CoV-2 representa uma condição clínica emergencial que acomete milhões de pessoas ao redor do mundo causando colapso dos sistemas de saúde em virtude da falta de leitos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI).

Foi observado que a insuficiência renal aguda (IRA) é um achado relativamente comum entre pacientes hospitalizados com COVID-19 e está fortemente relacionada à ocorrência de insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica, conferindo um mau prognóstico para a doença no geral. Pacientes em diálise e receptores de transplante renal tem maior risco de resultados adversos de COVID-19, enquanto pacientes com COVID-19 grave apresentam risco aumentado de lesão renal aguda, com consequências nefrológicas de curto e possivelmente longo prazo, pois mesmo os pacientes que sobrevivem à alta hospitalar correm o risco de desenvolver doença renal crônica ou doença renal em estágio terminal.

É importante ressaltar que, existe uma relação importante entre a falência respiratória e a injúria renal aguda. Nos estudos analisados, dos pacientes hospitalizados que necessitaram de terapia intensiva, a taxa de IRA foi alta, principalmente nos que se submeteram à ventilação mecânica. É recomendado que seja feita a dosagem da uréia e da creatinina sérica nos pacientes internados, principalmente nas unidades de terapia intensiva nos pacientes que evoluem com insuficiência respiratória sendo necessário o uso de ventilação mecânica.

Apesar de não se saber ao certo a patogênese da IRA na COVID-19, a maioria dos estudos analisados indicam que o vírus SARS-CoV-2 entra na célula pulmonar através da enzima conversora de angiotensina 2, que também é expressa em outros órgãos, inclusive nos rins. Isso acarreta em um maior risco de lesão renal aguda nesses pacientes.

A etiologia da IRA na COVID-19 ainda não está totalmente esclarecida, porém há fortes indícios de que ocorra uma necrose tubular aguda devido à falência orgânica sistêmica. Além disso, outras hipóteses também devem ser consideradas, como a existência de doença renal crônica prévia, o estado pró-trombótico provocado pela infecção, a liberação de citocinas inflamatórias, o depósito de imunocomplexos e o próprio efeito citopático do vírus causando um dano direto na célula tubular.

É importante que seja realizado o acompanhamento rigoroso das escórias nitrogenadas — principalmente da creatinina sérica — e o manejo clínico dos pacientes hospitalizados,

visando sempre a homeostase e a estabilidade hemodinâmica, através da reposição volêmica (se necessária), uso de medicamentos sintomáticos e correção de distúrbios hidroeletrólíticos e ácido-básicos, conforme a necessidade. Serão necessários mais estudos para compreender melhor a fisiopatologia da IRA no COVID-19 e conseqüentemente, para que seja possível controlar e suavizar os desfechos de maneira mais eficaz e específica, melhorando assim a sobrevida dos indivíduos acometidos.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adnan Shereen, M., Khan, S., Kazmi, A., Bashir, N., & Siddique, R. (2020). COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*.
2. Ahmadian, Elham; Hosseiniyan Khatibi, Seyed Mahdi; Razi Soofiyan, Saiedeh; Abediazar, Sima; Shoja, Mohammadali M.; Ardalan, Mohammadreza; Zununi Vahed, Sepideh (2020). *Covidâ19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. Reviews in Medical Virology*, (), –.
3. Bellomo, R., Kellum, J. A., & Ronco, C. (2012). Acute kidney injury. *The Lancet*, 380(9843), 756–766.
4. Bourgonje, Arno R.; Abdulle, Amaal Eman; Timens, Wim; Hillebrands, JanâLuuk; Navis, Gerjan J.; Gordijn, Sanne J.; Bolling, Marieke C.; Dijkstra, Gerard; Voors, Adriaan A.; Osterhaus, Albert D. M. E.; Voort, Peter H. J.; Mulder, Douwe J.; Goor, Harry (2020). Angiotensinâconverting enzymeâ2 (<scp>ACE2</scp>), <scp>SARSâCoV</scp> â2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (<scp>COVID</scp> â19). *The Journal of Pathology*, (), path.5471–.
5. Bruchfeld A. The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Feb;17(2):81-82.
6. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130:2620–2629.
7. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
8. CHENG, Yichun et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*, 2020.
9. Chueh, Ti-I; Zheng, Cai-Mei; Hou, Yi-Chou; Lu, Kuo-Cheng (2020). Novel Evidence of Acute Kidney Injury in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*, 9(11), 3547–.
10. Ertuğlu LA, Kanbay A, Afşar B, Elsürer Afşar R, Kanbay M. COVID-19 and acute kidney injury. *Tuberk Toraks*. 2020 Dec;68(4):407-418. English.

11. Ferguson N, Laydon D, Nedjati Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, Bhatia S, Boonyasiri A, Cucunuba Perez ZU, Cuomo-Dannenburg G, Dighe A. *Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. Imperial College COVID-19 Response Team* United Kingdom: Imperial College COVID-19 Response Team, 2020.
12. Gabarre, Paul; Dumas, Guillaume; Dupont, Thibault; Darmon, Michael; Azoulay, Elie; Zafrani, Lara (2020). *Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. Intensive Care Medicine*, (), –.
13. HENRY, Brandon Michael; LIPPI, Giuseppe. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *International urology and nephrology*, p. 1-2, 2020.
14. Hirsch, J. S., Ng, J. H., Ross, D. W., Sharma, P., Shah, H. H., Barnett, R. L., ... Jhaveri, K. D. (2020). *ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS HOSPITALIZED WITH COVID-19. Kidney International*.
15. HONG, Xu-wei et al. Analysis of early renal injury in COVID-19 and diagnostic value of multi-index combined detection. *MedRxiv*, 2020.
16. Kellum, J. A., & Lameire, N. (2013). Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical Care*, 17(1), 204.
17. KUNUTSOR, Setor K.; LAUKKANEN, Jari A. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, v. 52, n. 7, p. 345-353, 2020.
18. Lai, C.-C., Shih, T.-P., Ko, W.-C., Tang, H.-J., & Hsueh, P.-R. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 105924.
19. LI, Geng et al. Coronavirus infections and immune responses. *Journal of medical virology*, v. 92, n. 4, p. 424-432, 2020.
20. Lv W, Wu M, Ren Y, Zeng N, Deng P, Zeng H, Zhang Q, Wu Y. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Kidney Injury. *J Urol*. 2020 Nov;204(5):918-925.
21. MEHTA, Puja et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)*, v. 395, n. 10229, p. 1033, 2020.

- 22.Mohamadian, M., Chiti, H., Shoghli, A., Biglari, S., Parsamanesh, N., & Esmaeilzadeh, A. (2020). *COVID-19; Virology, Biology and Novel Laboratory Diagnosis. The Journal of Gene Medicine*.
- 23.Moledina DG, Simonov M, Yamamoto Y, Alausa J, Arora T, Biswas A, Cantley LG, Ghazi L, Greenberg JH, Hinchcliff M, Huang C, Mansour SG, Martin M, Peixoto A, Schulz W, Subair L, Testani JM, Ugwuowo U, Young P, Wilson FP. The Association of COVID-19 With Acute Kidney Injury Independent of Severity of Illness: A Multicenter Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2021 Apr;77(4):490-499.e1.
- 24.Na KR, Kim HR, Ham Y, Choi DE, Lee KW, Moon JY, Kim YS, Cheon S, Sohn KM, Kim J, Kim S, Jeong H, Jeon JW. Acute Kidney Injury and Kidney Damage in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci*. 2020 Jul 20;35(28):e257.
- 25.Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 Sep;27(5):365-376.
- 26.NOGUEIRA, Samuel Átila Rodrigues et al. Renal changes and acute kidney injury in covid-19: a systematic review. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 66, p. 112-117, 2020.
- 27.Paul M Palevsky, MD, Jai Radhakrishnan, MD, MS, Raymond R Townsend, MD. COVID-19: Issues related to acute kidney injury, glomerular disease, and hypertension. UpToDate. Apr 12, 2021. Disponível em: < https://www.uptodate.com/contents/covid-19-issues-related-to-acute-kidney-injury-glomerular-disease-and-hypertension?search=insuficiencia%20renal%20aguda%20covid%2019&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 26 abr 2021.
- 28.PEI, Guangchang et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 31, n. 6, p. 1157-1165, 2020.
- 29.PFEFFERBAUM, Betty; NORTH, Carol S. Mental health and the Covid-19 pandemic. *New England Journal of Medicine*, 2020.
- 30.Poloni, José Antonio Tesser, et al. “Insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19”. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, vol. 52, no 2, 2020.

31. RONCO, Claudio; REIS, Thiago. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nature Reviews Nephrology*, p. 1-3, 2020.
32. Ronco, Claudio; Reis, Thiago; Husain-Syed, Faeq (2020). Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*, (), S2213260020302290–.
33. ROTHAN, Hussin A.; BYRAREDDY, Siddappa N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*, p. 102433, 2020.
34. Schrier, R. W., Wang, W., Poole, B., & Mitra, A. (2004). Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *Journal of Clinical Investigation*, 114(1), 5–14.
35. SHEREEN, Muhammad Adnan et al. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *Journal of Advanced Research*, 2020.
36. Zheng, Xizi; Zhao, Youlu; Yang, Li (2020). Acute Kidney Injury in COVID-19: The Chinese Experience. *Seminars in Nephrology*, (), S0270929520301042–.
37. Zheng, Xizi; Yang, Hongyu; Li, Xiaolong; Li, Haichao; Xu, Lingyi; Yu, Qi; Dong, Yaping; Zhao, Youlu; Wang, Jinwei; Hou, Wanyin; Zhang, Xin; Li, Yang; Hu, Feng; Gao, Hong; Lv, Jicheng; Yang, Li (2020). Prevalence of Kidney Injury and Associations with Critical Illness and Death in Patients with COVID-19. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, (), CJN.04780420–.
38. Zhou J, Yu Y, Zhang L. Progress in the study on COVID-19-related renal injury. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020 Oct 28;45(10):1241-1246. English, Chinese.
39. Yang R, Gui X, Zhang Y, Xiong Y. The role of essential organ-based comorbidities in the prognosis of COVID-19 infection patients. *Expert Rev Respir Med*. 2020;1-4.