

O impacto da insuficiência renal aguda nos pacientes hospitalizados por COVID-19

The impact of acute kidney failure in patients hospitalized for COVID-19

El impacto de la insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados por COVID-19

Recebido: 24/01/2022 | Revisado: 28/01/2022 | Aceito: 10/02/2022 | Publicado: 15/02/2022

Agnaldo Chikitani Fujimura Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8451-0136>

Universidade de Uberaba, Brasil

E-mail: agnaldofujimurajunior@gmail.com

Gabriel Vitor Borges Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0412-3935>

Universidade de Uberaba, Brasil

E-mail: gabrielvbgomes@gmail.com

Lara Morgana Martins Urzeda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6003-2774>

Universidade de Uberaba, Brasil

E-mail: ls.urzeda@hotmail.com

Letícia Santos Barbosa Côrtes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5338-3426>

Universidade de Uberaba, Brasil

E-mail: leticiasbcortes@gmail.com

Maria Paula Barbosa Tosta Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-8655>

Universidade de Uberaba, Brasil

E-mail: Mariapaulabtg18@gmail.com

Michel Reis Abdalla

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6663-8395>

Centro Universitário INTA, Brasil

E-mail: drmichelabdalla@gmail.com

Douglas Reis Abdalla

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6971-1201>

Universidade de Uberaba, Brasil

Faculdade de Talentos Humanos, Brasil

E-mail: drabdalla@facthus.edu.br

Resumo

Introdução: A insuficiência renal aguda (IRA) é uma súbita redução na função renal com vários fenótipos e representa uma das complicações da infecção pelo novo coronavírus. Há associação multifatorial, entre essas entidades, repercutindo na gravidade do quadro de saúde dos pacientes. **Objetivo:** O objetivo deste artigo consiste buscar na literatura evidências da lesão renal aguda entre os hospitalizados com a COVID-19 e descrever os aspectos da fenomenologia desta lesão nesta situação. **Metodologia:** Revisão Sistemática da literatura nas bases de dados, PubMed, produções realizadas nos últimos 2 anos. Os descritores utilizados foram: “IRA”, “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, de forma conjugada para delimitação da busca. **Resultados:** Ao final das etapas selecionaram 15 artigos, sendo 9 do ano de 2020, correspondendo a 60% e 6 de 2021, 40%. Todos esses estudos são do tipo observacional. A IRA é um achado frequente, podendo ser causada pela progressão viral. Há fatores prévios que nos predizem maior risco como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doença pulmonar obstrutiva crônica. Sabendo disso, o rastreamento e acompanhamento da função renal desde a internação é importantíssimo para identificar alterações iniciais passíveis de controle ou reversão, devido aumentar o risco de mortalidade e o uso de corticosteróides, aparentemente, auxiliar a redução desse risco. Plasmaférese e terapias de substituição renal devem ser consideradas. **Considerações Finais:** Portanto, a evidencia é que o desenvolvimento de IRA nesses casos está relacionado a maior mortalidade, morbidades e terapias de tratamento após alta. Fatores como idade, obesidade e genéticos propiciam a IRA nesses pacientes, gerando repercussões negativas no prognóstico.

Palavras-chave: SARS-CoV-2; Covid-19; Doença renal aguda.

Abstract

Introduction: Acute renal failure (ARI) is a sudden reduction in kidney function with various phenotypes and represents one of the complications of infection with the new coronavirus. There is a multifactorial association between these entities, affecting the severity of the patients' health condition. **Objective:** The objective of this article is to search the literature for evidence of acute kidney injury among those hospitalized with COVID-19 and describe aspects of the phenomenology of this injury in this situation. **Methodology:** Systemic review of the literature in the databases, PubMed,

productions carried out in the last 2 years. The descriptors used were: "IRA", "COVID-19", "SARS-CoV-2", in conjunction to define the search. Results: At the end of the stages, 15 articles were selected, 9 from 2020, corresponding to 60% and 6 from 2021, 40%. All these studies are observational. ARI is a frequent finding and may be caused by viral progression. There are previous factors that predict higher risk, such as systemic arterial hypertension, diabetes mellitus, and chronic obstructive pulmonary disease. Knowing this, screening and monitoring of renal function since admission is extremely important to identify initial changes that can be controlled or reversed, as it increases the risk of mortality and the use of corticosteroids apparently helps to reduce this risk. Plasmapheresis and renal replacement therapies should be considered. Final Considerations: Therefore, the evidence is that the development of ARI in these cases is related to higher mortality, morbidities and treatment therapies after discharge. Factors such as age, obesity and genetics favor AKI in these patients, generating negative repercussions on the prognosis.

Keywords: SARS-CoV-2; Covid-19; Acute kidney disease.

Resumen

Introducción: La insuficiencia renal aguda (IRA) es una disminución brusca de la función renal con diversos fenotipos y representa una de las complicaciones de la infección por el nuevo coronavirus. Existe una asociación multifactorial entre estas entidades, afectando la gravedad del estado de salud de los pacientes. Objetivo: El objetivo de este artículo es buscar en la literatura evidencia de lesión renal aguda entre los hospitalizados con COVID-19 y describir aspectos de la fenomenología de esta lesión en esta situación. Metodología: Revisión sistémica de la literatura en las bases de datos, PubMed, producciones realizadas en los últimos 2 años. Los descriptores utilizados fueron: "IRA", "COVID-19", "SARS-CoV-2", en conjunto para definir la búsqueda. Resultados: Al final de las etapas se seleccionaron 15 artículos, 9 del 2020 correspondientes al 60% y 6 del 2021 al 40%. Todos estos estudios son observacionales. La IRA es un hallazgo frecuente y puede ser causada por la progresión viral. Existen factores previos que predicen un mayor riesgo, como la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sabiendo esto, el cribado y seguimiento de la función renal desde el ingreso es de suma importancia para identificar cambios iniciales que puedan ser controlados o revertidos, ya que aumenta el riesgo de mortalidad y el uso de corticoides aparentemente ayuda a reducir este riesgo. Se deben considerar la plasmaféresis y las terapias de reemplazo renal. Consideraciones finales: Por lo tanto, la evidencia es que el desarrollo de IRA en estos casos se relaciona con mayor mortalidad, morbilidad y terapias de tratamiento después del alta. Factores como la edad, la obesidad y la genética favorecen el IRA en estos pacientes, generando repercusiones negativas en el pronóstico.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Covid-19; Enfermedad renal aguda.

1. Introdução

A infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) alcançou proporções inimagináveis, se tornando uma ameaça global, tanto que em março de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) se referiu à mesma como um problema de saúde mundial. Segundo Santos (2021), até o final de setembro, foi registrado 1.000.040 milhões de óbitos por Covid-19, sendo que 141.741 mil destes foram notificados no Brasil, tornando o país o segundo colocado no que se refere à quantidade de falecimentos.

De acordo com Carvalho e Werneck (2020), a população brasileira se encontra vulnerável diante do contexto de pandemia, tendo em vista as altas taxas de desemprego, os consideráveis cortes nas políticas sociais, e as recomendações contraditórias realizadas por autoridades dos mais diversos níveis de governo. Dentre as inúmeras complicações resultantes da infecção em questão, a ocorrência de lesão renal aguda (LRA) tem sido frequentemente identificada, no entanto, segundo Corvisier et al (2021), os dados sobre a associação destes são principiantes, e a compreensão da manifestação e comportamento dessa alteração patológica nos pacientes é essencial para a otimização terapêutica, melhora da disposição de insumos e dos resultados clínicos.

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada sobre um número crescente de casos de pneumonia na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. Os primeiros caso tiveram origem em no mercado de frutos do mar da cidade, após o dia de sua notificação a incidência de casos elevou-se exponencialmente. O vírus identificado como um tipo novo de coronavírus e inicialmente foi nomeado 2019-nCoV, sendo renomeado em 11 de fevereiro de 2020, como SARS-CoV-2. Segundo a OMS, acredita-se que a fonte mais provável dos vírus sejam morcegos, porém o mesmo teria sido transmitido aos humanos por meio de hospedeiros intermediários, como visons e pangolins, pangolins são considerados como um alimento exótico em determinadas regiões do país. Múltiplas linhagens de coronavírus foram identificadas em pangolins,

essas apresentavam uma similaridade genética considerável ao SARS-CoV-2 (Lam, et al., 2020).

Os coronavírus já eram previamente conhecidos, sendo sete tipos no total: HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-COV (causador da síndrome respiratória aguda grave), MERS-COV (causador da síndrome respiratória do Oriente Médio) e o novo SARS-CoV-2 (Lima, 2020).

A COVID-19 está associada à infecção pelo SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave 2), que é um tipo de coronavírus zoonótico, da família Coronaviridae, transmitidas principalmente pelas vias respiratórias, descoberto no final de 2019 e que resulta principalmente em infecções respiratórias. (Dantas, 2020). Diante da infecção por este vírus nota-se frequentemente nos indivíduos, principalmente naqueles com fatores de riscos oriundos como: história de comorbidades, sepse, hipovolemia, drogas nefrotóxicas, insuficiência cardíaca direita uma importante complicação em nível do sistema renal, denominada Insuficiência renal aguda (IRA), que até o momento não possui explicações causais definitivas específicas direcionadas à seu surgimento no paciente com COVID-19. (Ronco, 2020).

No entanto, de acordo com Gabarre (2020) é muito provável que as causas do envolvimento renal sejam uma combinação de vários fatores inespecíficos e específicos. Contudo, segundo Ronco (2020), algumas causas já pontuadas como possíveis responsáveis são principalmente a necrose tubular aguda isquêmica, lesão celular direta resultante da entrada viral através do receptor (ACE2) no epitélio tubular renal, desequilíbrio no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), a desregulação da resposta imune, chamada de tempestade de citocinas, caracterizada pelo aumento expressivo de citocinas inflamatórias. A rabiomiólise aparece também como causa, assim como a hipercoagulabilidade, alterações hemodinâmicas. Ou seja, é um conjunto de injúrias em outros órgãos além dos rins com consequentes efeitos sistêmicos e entre os diversos mecanismos e fatores contribuintes para o acometimento renal no COVID-19 a interconectividade entre eles por enquanto é o que melhor define a situação.

A insuficiência renal aguda (IRA) é definida como a diminuição súbita na função renal, tem importantes repercussões clínicas, uma vez que por si só, aumenta o risco de morte. (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012). Segundo Ronco (2020), a IRA causada pelo COVID 19 é multifatorial, envolvendo fatores pulmonares, cardíacos e outras situações em que aumentam o risco de insuficiência renal aguda como sepse, nefrotoxinas e hipovolemia. Com relação a este, tem-se a síndrome cardiorenal, o acometimento pulmonar resultando em falha de câmaras direitas do coração e congestionamento sanguíneo até veia renal. Com o refluxo de sangue o rim entra em sofrimento, o fluxo e a oxigenação diminuem, o que torna necessário diminuir a função renal. Ainda nessa síndrome, com o refluxo, menos sangue é direcionado as câmaras esquerdas e consequentemente menor é o débito cardíaco, menor o fluxo de sangue para órgãos subsequentes. Sendo assim, menos sangue oxigenado chega aos rins, fazendo-os entrar em um estado ainda de maior sofrimento pela hipoperfusão.

No contexto de estado inflamatório tem-se a tempestade citotóxica. Nos pacientes nessa condição, a IRA ocorre em consequência da inflamação intrarrenal, com aumento da permeabilidade vascular, depleção de volume e cardiomiopatia, síndrome cardiorenal. Esta se manifesta com lesão endotelial sistêmica, derrame pleural, edema, hipertensão intra-abdominal, perda de líquido para o terceiro espaço, depleção de líquido e hipotensão. A citocina IL-6 é uma das principais envolvidas nesse processo. (Ronco & Reis, 2020). Além dos mecanismos já citados tem-se a lesão renal direta pelo SARS-CoV-2 no epitélio renal, especialmente tubular e podocitário, que apresentam os receptores para a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e protease transmembrana serina 2 (TRMPSS2), necessários para a incorporação do vírus na célula, podendo haver também vias que envolvam a glicoproteína transmembrana CD17. (Gabarre et. Al, 2020). Esta lesão direta cursaria então com disfunção mitocondrial, necrose tubular aguda, formação de vacúolos de reabsorção proteica e comprometimento da Cápsula de Bowman. Outras contribuições potenciais para o desenvolvimento de IRA envolvem a resposta imune ao vírus SARS-CoV-2 desregulada indicada pela linfopenia e aumento de citocinas pró-inflamatórias, estado de hipercoagulabilidade e rabiomiólise.

O SARS-CoV-2, na maioria dos casos, gera quadros assintomáticos e leves, envolvendo febre, tosse, dispneia, sintomas

gastrointestinais, alteração de paladar e olfato (3). Todavia, cerca de 5% dos infectados apresentam sintomas de angústia respiratória, choque séptico e falência múltipla dos órgãos (1). Ademais, podem estar presentes, proteinúria anormal, hematúria, evidências de excreção urinária do vírus e lesão renal aguda progressiva (LRA), que pioram o prognóstico e ocasionam um quadro grave da doença, o que pode levar a necessidade de realizar terapia de substituição renal (TRS). (1 e 2)

A evolução para quadros graves está relacionada a pacientes que já expressavam fatores de risco, como diabetes mellitus, hipertensão arterial e obesidade, que fomentam para quadros de insuficiência renal, já que foram demonstrados achados histopatológicos, comentados no artigo 2, de hialinose arteriolar em diabéticos e arteriosclerose com glomérulos isquêmicos em hipertensos e obesos. Outrossim, indivíduos negros possuem a variante genética APOL1, que auxilia para a maior facilidade em adquirir glomerulopatias. Outro fator que chama atenção, relatado no artigo 2, é a hipocalemia com aumento da caliorese, na qual contribui para ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), coadjuvando para as formas graves de infecção por SARS-CoV-2 e levando esses pacientes a internação na UTI. As diminuições das trocas gasosas e a hipoxemia grave também fomentam para formas graves de LRA em pacientes com SDRA, assim como evidenciado nos pacientes admitidos na UTI em Lombardia, Grasselli, na qual 1591 indivíduos apresentavam as complicações citadas, levando-os a quadros graves de COVID 19. (2).

O objetivo deste artigo consiste em buscar na literatura evidências acerca da lesão renal aguda entre os pacientes hospitalizados com a COVID-19 e descrever os aspectos da fenomenologia desta lesão nesta população de pacientes.

2. Metodologia

Neste estudo foi conduzida uma revisão integrativa, que, em suma, representa um compilado de informações organizadas sistematicamente, oriundas de estudos experimentais e não-experimentais associadas a dados de literatura teórica e empírica afim de proporcionar um entendimento completo da questão abordada e possivelmente nortear condutas baseadas em evidências. (Souza, Silva, & Carvalho, 2010).

Para a seleção dos artigos, foram realizadas 6 etapas metodológicas, quais sejam: 1. identificação do tema e seleção da questão de pesquisa, ou seja, definiu-se um problema e com isso houve a formulação da pergunta de pesquisa que norteará as questões a serem elucidadas em seqüência. Com a definição da questão, apresentou-se o mecanismo de busca e os descritores ou palavras chave; 2. Estabeleceu-se os critérios de inclusão e exclusão dos artigos a serem elegidos para compor a amostra; 3. leitura criteriosa dos títulos, resumos e palavras-chave pré-selecionados para averiguar adequação aos critérios da revisão; 4. leitura pormenorizada dos artigos com o intuito de reunir, analisar e documentar as informações extraídas; 5. apreciação e interpretação dos resultados. 6. síntese seguida da exibição dos resultados identificados, relevantes a questão de pesquisa. (Botelho et al., 2011).

Por conseguinte, neste estudo preferiu-se procurar sobre os conteúdos: SARS-CoV 2, Transplante renal, Lesão renal aguda, COVID-19. A partir desses conteúdos, definiu-se a questão norteadora: influência da infecção por COVID-19, no desenvolvimento da IRA.

Posteriormente, ao estabelecimento da questão objeto da pesquisa, foi feito um recrutamento bibliográfico na plataforma PubMed. O recrutamento do estudo ocorreu entre março e junho. E a distinção dos textos decorreu de pesquisas na plataforma, manuseando os filtros nela disponível para textos publicados entre 2019 e 2020. Para escolha das publicações, foram empregues os seguintes critérios de inclusão: artigos científicos, publicados no idioma Inglês, entre os anos de 2019 a 2020, acessíveis online e sem custos na íntegra. Descartou-se os artigos sem resumo na base de dados ou incompletos, editoriais, cartas ao editor, estudos reflexivos, revisões sistemáticas ou integrativas de literatura.

Depois de determinada a questão norteadora, localização e seleção dos artigos, foram definidas 15 publicações

fortemente elegíveis para serem adicionadas nessa revisão. Em seguida a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão a amostra foi gerada por 15 publicações, foram examinados os resumos de 15 registros, a fim de selecionar os cabíveis aos critérios de elegibilidade e se conseguiriam responder à pergunta que norteia esta revisão, deste modo nenhum registro foi retirado ficando para análise na íntegra os 15 com intuito de reconhecer a admissibilidade para a síntese quantitativa e reconhecimento dos dados.

3. Resultados e Discussão

No estudo Jia H. Ng (2020), buscaram investigar a sobrevida e os resultados renais dos pacientes hospitalizados com COVID-19 e lesão renal aguda. É um estudo coorte retrospectivo que cujos pacientes tem idade $>$ ou $=$ 18 anos e estavam hospitalizados entre 1 de março de 2020 a 27 de abril de 2020. Os resultados foram que, nos 9657 pacientes com COVID-19, a incidência de IRA foi de: 38,4 / 1000 pacientes-dia. A taxa de óbito hospitalar nos pacientes sem IRA: 10,8 /1000 pacientes-dia. A de óbito hospitalar em pacientes com IRA sem necessidade de diálise foi de 31,1/1000 pacientes-dia e a de óbito hospitalar em pacientes com IRA com necessidade de diálise: 37,5/1000 pacientes-dia. Nos pacientes com IRA 1-3 que sobreviveram, 74,1 % retomou a função renal até a alta; aqueles com IRA 3D, que sobreviveram 30,6% necessitaram de diálise na alta. A doença renal crônica pré-hospitalização foi o único fator de risco estabelecido como independente associado à necessidade do paciente realizar diálise na alta. A conclusão do estudo é que o estabelecimento da IRA em pacientes hospitalizados com COVID-19 é um fator de risco importante para a morte.

No estudo de Fominskiy et al. (2020), do tipo observacional, realizado em hospital em Milão, na Itália, foi estudado tanto as características quanto a prevalência e fatores de risco, além dos próprios resultados dos pacientes com COVID-19 ventilados que desenvolveram IRA e aqueles que fizeram uso de Terapia de Substituição Renal. Dos 99 pacientes com covid, 72 desenvolveram lesão renal aguda (75%) e 17 (17,7%) necessitaram de terapia de substituição renal. Naqueles com LRA ou que necessitaram de CRRT no último acompanhamento eram mais velhos e, nestes últimos, com CRRT, era maior o número de pacientes com DRC preexistente. A incidência de mortalidade nos pacientes com LRA foi de 38,9% e de 52,0% naqueles em uso de CRRT. O estudo chegou à conclusão de que a LRA e a necessidade do uso de CRRT em pacientes com COVID-19 ventilados invasiva mente são comuns e que ambos elevam o risco de mortalidade hospitalar.

No estudo de Xiaowen et. al (2020) foi estudado a incidência e o tratamento da insuficiência renal aguda em pacientes pediátricos com COVID-19 no Hospital Infantil de Wuhan durante os estágios iniciais da pandemia de COVID-19, além disso, o estudo também entrou em discussão quais os mecanismos que poderi am ser responsáveis pela IRA e relacionados à infecção por SARS-CoV-2. É um estudo observacional e retrospectivo que colher dados de 24 de janeiro de 2020 a 20 de março de 2020. Dos 238 pacientes pediátricos confirmados com COVID-19, 3 (1,26 %) estavam gravemente afetados e necessitaram de internação em UTI. Os 3 pacientes desenvolveram IRA. 2 deles haviam apresentados sintomas gastrointestinais prodrômicos; níveis elevados de interleucina-6 e ativação do complemento estavam presentes nos pacientes com IRA. O tratamento empregado foi plasmaférese e terapia de substituição renal contínua. Os resultados foram morte de um por doença crítica, recuperação parcial e recuperação completa. O estudo concluiu que pacientes pediátricos em estado grave de COVID-19 podem evoluir com IRA, especialmente após sintomas gastrointestinais prodrômicos. Poderia haver uma tempestade inflamatória e lesão mediada por complemento relacionados a LRA em crianças com COVID-19. Por fim, eles apoiaram a implantação de plasmaférese e a terapia de substituição renal contínua no manejo de pacientes criticamente enfermos com IRA.

No estudo Tarragón et al. (2020), buscaram descrever as possíveis formas de apresentação da insuficiência renal aguda (IRA), assim como sua evolução clínica, para realizar estratégias de detecção precoce e nefroproteção. Para isso, uma amostra sistemática consecutiva foi criada, contendo todos os casos de COVID-19 em adultos internados no Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, que demandaram atendimento no serviço de nefrologia, entre os dias 06 de março a 12 de maio de 2020.

Os resultados foram que, dos 41 pacientes incluídos no estudo, 39, 26,8, 73,2 e 14,6% desses possuíam Diabetes mellitus, obesidade, hipertensão arterial e DPOC, respectivamente. Ademais, o tempo decorrido desde o início dos sintomas até a chegada ao pronto-socorro foi em mediana de 7 dias, com isso, 70,7% necessitaram de ventilação mecânica e 31,7% precisaram de internação na UTI, 61% dos casos de IRA foram de causa pré-renal, 24,4% secundária a necrose tubular aguda (NTA) no contexto de sepse, 7,3% por toxicidade tubular e 7,3% de origem glomerular e a diarreia foi relatada em 48,8% dos casos. O tempo médio de internação foi de 15,8 dias, 22% dos pacientes vieram ao óbito, 56% receberam alta sem necessidade de TRS, 2,4% realizaram TRS e 19,5% ainda permaneceram hospitalizados. Portanto, observa-se a alta incidência de FRA de etiologia pré-renal grave, que chega a assumir quase metade dos casos, além da demora que os pacientes levam desde o início dos sintomas até a procura do atendimento médico. Concluindo, a IRA ocorre no COVID-19 com fenótipos variados, entre os quais se destacam a situação pré-renal e a NTA associada à sepse. O monitoramento frequente dos marcadores de lesão renal, assim como o controle individualizado do volume sanguíneo, pode ser decisivo na prevenção da IRA, especialmente em pacientes com infecções mais graves.

No estudo Russo et al. (2020), buscaram definir a prevalência de doença renal e a incidência de insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19. Para isso, foi realizado um estudo retrospectivo observacional nos pacientes adultos com pelo menos uma amostra respiratória positiva para SARS-CoV-2, por reação em cadeia da polimerase, internados no Hospital Policlínico San Martino, Gênova, Itália entre fevereiro 13 de abril de 2020 a 25 de abril de 2020, compondo então, um total de 777 pacientes. Isto posto, entre a população do estudo, 176 pacientes desenvolveram LRA em algum momento da internação, destes, 79 mostraram uma piora aguda de uma DRC preexistente, com isso, os pacientes com DRC preexistente eram mais velhos, mais comórbidos e estavam mais frequentemente em tratamento para prevenção cardiovascular em comparação com aqueles sem DRC. Pacientes com DRC e pacientes que desenvolveram LRA mostrou um risco significativamente maior de mortalidade do score ≥ 2 em comparação com pacientes sem lesão renal crônica ou aguda, respectivamente. Durante uma média de 35 ± 22 dias de acompanhamento, 275 pacientes morreram, sendo a morte mais predominante naqueles que desenvolveram LRA, ademais, o sangramento representou a causa de morte em 1,5% dos pacientes com DRC e em 3,8% de toda a população. Concluindo, o conhecimento da função renal, tanto a DRC preexistente quanto o desenvolvimento de lesão renal aguda, pode ajudar a identificar os pacientes com maior risco de morte.

No estudo Husain-Syed et al. (2020), buscaram avaliar a incidência de IRA e sua associação com biomarcadores urinários em pacientes com COVID-19 hospitalizados. Para isso, foi realizado um estudo com 23 pacientes com infecção por síndrome respiratória grave por coronavírus 2. Portanto, 11 pacientes foram internados em enfermarias, enquanto 12 necessitaram de serem transferidos para UTI, na qual 3 fizeram uso de ventilação mecânica não invasiva, enquanto 9 utilizaram ventilação mecânica. 12 pacientes desenvolveram LRA no Estágio 1 em uma mediana de 4 dias após a admissão. 7 pacientes apresentaram reversão da IRA $0,3 \text{ (ng / ml)} \times 2 / 1000$ de admissão com nenhuma diferença detectável no que diz respeito ao desenvolvimento de LRA subsequente. Proteinúria e excreção de $\alpha 1$ -microglobulina foram maiores em pacientes que desenvolveram LRA em comparação com aqueles que não o fizeram. Concluindo, a maior parte dos pacientes apresentou aumento da proteinúria na admissão, o que indica dano tubular. Ademais, a progressão da IRA foi geralmente uniforme e bifásica em 7–14 dias após entrada na UTI como uma seqüela do choque séptico, os pacientes eram mais propensos a ter maior excreção de $\alpha 1$ -microglobulina e níveis de [TIMP-2] * [IGFBP7] e necessidade de TRS e morte eram comuns.

No estudo de Moledina et al (2021), testaram a associação independente de COVID-19 com LRA. Dessa forma, houve a seleção de pacientes internados em 1 dos 6 hospitais de "Yale New Haven Health System" entre os dias 10 de março e 31 de agosto de 2020, com resultado positivo no teste de síndrome respiratória aguda grave de coronavírus 2 (SARS-CoV-2) via reação em cadeia da polimerase de uma amostra nasofaríngea. Então, avaliou-se a associação de COVID-19 com IRA após o controle de fatores invariantes no tempo na admissão (como características demográficas e comorbidades) e fatores variáveis no tempo

atualizados de forma contínua durante a hospitalização (sinais vitais, medicamentos, resultados laboratoriais e parada respiratória) usando modelos de risco proporcional Cox atualizados. Nesse sentido, havia 22.122 pacientes internados, sendo que 2.600 destes testaram positivo e 19.522 negativo para SARS-CoV-2. Os pacientes diagnosticados com COVID, em comparação com aqueles cujo teste deu negativo, tiveram mais IRA (30,6% x 18,2%; diferença de risco absoluto, 12,5% [IC 95%, 10,6% -14,3%]) e IRA exigindo diálise (8,5% x 3,6 %) e menores taxas de recuperação de IRA (58% x 69,8%). Somado a isso, os infectados tiveram uma maior elevação de marcadores inflamatórios (como a ferritina e a proteína C reativa) e maior necessidade do uso de diuréticos e vasopressores, além de terem uma taxa mais alta de IRA na análise univariável (razão de risco, 1,84 [IC de 95%, 1,73-1,95]). Dessa forma, concluímos que mesmo com o rigoroso controle das variáveis demográficas, comorbidades, medicamentos, sinais vitais, e resultados laboratoriais, O COVID-19 permaneceu associado a uma elevada taxa de IRA (razão de risco ajustada, 1,40 [IC 95%, 1,29-1,53]). Nesse sentido, suspeita-se da presença de mecanismos de LRA não contabilizados na análise em questão, que podem incluir um efeito direto de COVID-19 no rim ou em outros mediadores não analisados.

No estudo Piñeiro et al (2021), descreveram as características de IRA moderada-grave no contexto da UTI e tentaram encontrar preditores independentes de progressão de insuficiência renal aguda (IRA) para terapia de substituição renal (TSR) e mortalidade. A lesão renal aguda (LRA) foi associada ao COVID-19 quando não houve nenhuma outra evidência ou suspeita para a ocorrência da mesma após investigação diagnóstica, e a indicação de TSR, sua modalidade e a dose foi baseada no julgamento clínico. Então, dos 237 pacientes com COVID-19 admitidos na UTI do "Hospital Clínic" de Barcelona nos dias 25 de março a 21 de abril de 2020, 52 (21,4%) apresentaram LRA \geq 2 da classificação AKIN e foram incluídos no estudo, sendo a maioria homens (76,9%), com idade mediana de 71,5 anos. 73,08% dos pacientes tinham pelo menos uma comorbidade, e a hipertensão, diabetes e DPOC eram mais frequentes (59,6%, 21,2% e 21,2%. Além disso, o excesso de peso esteve presente em 17% dos pacientes, e 13,5% apresentavam DRC estágio 3. A creatinina basal e de admissão foi maior nos pacientes que morreram (p 0,011 e 0,02), e estavam associadas a maior mortalidade nos pacientes com IRA a idade superior a 60 anos e presença de uma ou mais comorbidades. No mais, A LRA também foi associada com internação hospitalar mais longa, 35 vs 18 dias em pacientes com LRA x sem LRA, e nos pacientes sem LRA a mortalidade foi de 7,3% (n = 13), e nos com LRA foi de 51,92% (n = 27), e o tempo médio para a morte após o diagnóstico de LRA foi de oito dias. Por fim, o Escore SOFA ("Sequential Organ Failure Assessment") de 8 ou mais no diagnóstico de IRA foi associado à necessidade para TSR, o uso de drogas vasoativas no diagnóstico de LRA não se associou à necessidade de TSR, e o uso de corticosteroides foi associado a menor necessidade de TSR. Dessa forma, concluímos que há alta prevalência de IRA moderada/grave em pacientes infectados pelo COVID-19 e nas UTIs, resultando em maior tempo de internação hospitalar e elevada mortalidade. Somado a isso, o tratamento com corticosteroides pode estar relacionado à redução da necessidade de TSR, no entanto, mais pesquisas são necessárias para tal confirmação.

No estudo de Luther et al (2020), foi investigada a incidência e as características da LRA em pacientes com COVID-19 internados em terapia intensiva, comparando os critérios KDIGO para aumento de creatinina e volume de urina ao longo do tempo, e a relação com biomarcadores de lesão do tecido renal, glomerular e função tubular medida na admissão. Nesse sentido, a creatinina plasmática foi determinada diariamente nos 57 pacientes internados com COVID-19 em estado grave. No dia da internação foram colhidas amostras de urina para analisar albumina, cistatina C, NGAL, KIM-1, e TIMP-2. Além disso, foi usado o score fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) para classificar a gravidade da doença e as condições pré-existentes, e o equilíbrio de fluidos foi definido como todos os administrados via intravenosa ou oral com perdas quantificadas de cateteres e drenos, incluindo débito urinário e perdas fecais subtraídas (não houve a inclusão de uma estimativa para perdas insensíveis). A LRA foi calculada de acordo com a KDIGO durante a internação na UTI e a anterior à mesma. A linha de base da Creatinina plasmática considerada foi o menor valor da mesma dentro de 7 dias da admissão hospitalar ou, quando não constatada, no ano

anterior à hospitalização. Todo período que atendesse aos critérios de produção de urina KDIGO foi registrado com o tempo para cada estágio da IRA, e períodos de tempo sem registro completo foram desconsiderados. Dos 57 pacientes, 2 não obtiveram nenhum registro de produção de urina por hora e outros 2 não receberam cateteres urinários, sendo esses foram classificados somente com os critérios da creatinina, e outros 3 tiveram os dados de débito urinário/hora até o fim do primeiro dia na UTI desconsiderados por estarem incompletos. 77% dos pacientes eram homens com idade média de 59 (\pm 14) anos, e as comorbidades mais encontradas eram hipertensão (54%), diabetes mellitus (28%) e doença pulmonar crônica (25%), sendo que e 40% dos mesmos receberam como tratamento inibidor da enzima conversora de angiotensina ou bloqueadores do receptor de angiotensina II. A creatinina plasmática basal média foi de $73 \pm 20 \mu\text{mol} / \text{L}$, e somente 6 (11%) pacientes apresentaram-na acima da referência (mulheres $90 \mu\text{mol} / \text{L}$, homens $105 \mu\text{mol} / \text{L}$). Dessa forma, concluímos que a ocorrência de IRA em pacientes com COVID-19 em cuidados intensivos é muito alta, sendo que a maioria destes desenvolve insuficiência renal predominantemente oligúrica, com menos impacto na creatinina plasmática inicialmente. Além disso, foi possível observar que a IRA em estágio alto graças à redução da taxa de filtração glomerular ocorria com frequência após vários dias de tratamento intensivo, e a análise do biomarcador exibiu níveis altos na admissão, o que pode indicar dano moderado ao tecido para ambos os túbulos e glomérulos. Por fim, a constante ocorrência de albuminúria reforça a necessidade de estudos que avaliem o desfecho renal em longo prazo nos pacientes com COVID-19.

No artigo de Louis et al. (2020), relataram a incidência, os fatores de risco, a gravidade e o prognóstico da LRA em um estudo observacional incluindo 235 pacientes com infecção grave por SARS-CoV-2 confirmada por reação em cadeia da polimerase, nas três unidades de terapia intensiva (UTIs) em Metz- Thionville hospital, Região Grand Est, França, entre a 29 de fevereiro e 23 de julho 2020. Excluíram pacientes com doença renal em estágio terminal ($n = 4$), pacientes hospitalizados por $<48 \text{ h}$ ($n = 8$), pacientes com data perdida ($n = 2$) e pacientes transferidos para outras UTIs ($n = 40$), restando 181 pacientes e destes, 80 (44%) apresentaram LRA nas UTI participantes. O tempo médio desde a admissão na UTI até o estágio mais alto de IRA foi de 5,5; 28 pacientes necessitaram de terapia de substituição renal. Desse modo, mostraram que a IRA é frequente em pacientes graves com COVID-19 e que mortalidade foi significativamente maior em pacientes com IRA (59% vs 16% $p < 0,001$) em comparação com pacientes com função renal normal. Por conseguinte, constatou-se que o uso cuidadoso de drogas nefrotóxicas e tratamento direcionado dos potenciais mecanismos patogênicos podem ajudar a prevenir IRA e melhorar o prognóstico de pacientes gravemente infectados com COVID-19.

No estudo de Yan et al. (2020), estudaram de forma retrospectiva a incidência de LRA e sua associação com a mortalidade em pacientes idosos com COVID-19. Entre 1.764 pacientes hospitalizados 882 pacientes mais de 65 anos compôs o delineamento hospitalizados no Hospital Tongji no período entre 27 de janeiro a 17 de fevereiro de 2020, o acompanhamento após a admissão durou 27 dias. A comorbidade mais apresentada foram as doenças cardiovasculares (58,2%), seguidas do diabetes (31,4%). De 882 pacientes mais velhos, 115 (13%) desenvolveram LRA e 128 (14,5%) morreram. Pacientes com LRA tiveram mortalidade maior do que aqueles sem LRA (68 [59,1%] vs 60 [7,8%]; $p < 0,001$). A análise de regressão multivariada de Cox mostrou que as chances crescentes de mortalidade intra-hospitalar estão associadas a maior interleucina-6 na admissão, lesão miocárdica e IRA. Assim a IRA é frequente nos pacientes mais velhos com COVID-19 hospitalizados e tem associação com maior risco de mortalidade. Conclui-se que a detecção precoce e o tratamento da LRA podem levar a um melhor desfecho em pacientes mais velhos com COVID-19.

No estudo de coorte observacional retrospectivo de Matthias et al. (2021), relataram a incidência, taxa de recuperação hospitalar, fatores de risco e mortalidade de IRA associada a COVID-19 e compartilharam a experiência de um hospital terciário na Suíça. Foram incluídos nesta análise 188 pacientes adultos, hospitalizados com um teste PCR positivo para SARS-CoV2 entre 1 de fevereiro e 30 de junho de 2020 no Hospital Universitário de Basel. O resultado obtido foi 41 (22%) desenvolveram LRA e destes, 11 (27%) necessitaram de terapia renal substitutiva; dos 29 (15%) pacientes internados em unidade de terapia intensiva

(UTI), 23 (79%) desenvolveram LRA. Os pacientes que necessitaram de terapia de substituição renal foram todos tratados na UTI por uma média de 7 dias. A recuperação renal na alta foi observada em 61% de todos os episódios de IRA e 80% dos episódios de IRA sem necessidade de terapia de substituição renal. Dos 11 pacientes que necessitaram de terapia de substituição renal, 5 (45%) pacientes morreram e 1 paciente (9%) ainda precisava de diálise na alta. As taxas de recuperação renal estratificadas pelo estágio de AKI foram de 88% para o estágio I, 80% para o estágio II e 20% para o estágio III. Concluíram, que a IRA é reversível em casos leves, que é mais frequente em pacientes graves com COVID-19 e relaciona-se com a gravidade da doença além de ser induzida provavelmente por lesão tubular aguda.

No artigo, Xiao et al. (2021), observaram que o rim é extremamente vulnerável ao acometimento pela síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Durante o período do estudo, foram incluídos um total de 287 pacientes (55,7% do sexo masculino e 44,3% do sexo feminino) que atenderam à confirmação de infecção de COVID-19 e outros critérios de inclusão. Cinquenta e cinco pacientes foram diagnosticados com IRA e 232 pacientes não tinham IRA. Nesses pacientes, a incidência de IRA foi de 19,2% de acordo com o método da creatinina sérica média. Em comparação com os pacientes sem IRA, os pacientes com IRA tinham maior probabilidade de ser do sexo masculino, ter uma idade mais avançada e ter comorbidades subjacentes, incluindo insuficiência renal crônica, hipertensão, doença cerebrovascular e tendiam a pneumonia. Em comparação com os pacientes sem IRA, os pacientes com IRA tinham contagens de leucócitos e neutrófilos mais elevados, níveis mais elevados de dímero D, aspartato aminotransferase, bilirrubina total, creatina quinase, LDH, procalcitonina (PCT) e proteína C reativa (PCR), com maior incidência de hipercalemia; eles também apresentavam contagens de linfócitos mais baixas e níveis mais baixos de albumina sérica. Conclui-se que a incidência de IRA é alta em pacientes hospitalizados com COVID-19, principalmente naqueles com fatores de risco potenciais, portanto, a prevenção da LRA e o monitoramento da função renal são necessárias no manejo clínico de COVID-19.

No estudo observacional Yildirim et al. (2021), notaram o aumento da frequência de envolvimento do sistema extrapulmonar com incidência de IRA variando entre 1,3% e 36,4% com base na gravidade da COVID - 19. Ademais, sugeriram a Cistatina C como um marcador precoce de lesões renais. Pacientes com diagnóstico de infecção por COVID - 19 confirmado, hospitalizados, com idade ≥ 18 anos foram incluídos no estudo, somando um total de 348 pacientes foram incluídos na análise final. LRA de acordo com a classificação KDIGO foi detectada em 4,9% ($n = 17$) dos pacientes. A incidência de estágio 1, 2 e 3 LRA foi de 3,45% ($n = 12$), 0,86% ($n = 3$) e 0,57% ($n = 2$), respectivamente. A frequência de LRA em COVID - 19 leve, moderada e grave foi de 1,3% ($n = 4$), 9,0% ($n = 3$) e 76,9% ($n = 10$), respectivamente. LRA foi detectada em 7 (41,2%) dos pacientes na admissão hospitalar. A LRA foi detectada após a internação em 10 (58,8%) dos pacientes. A IRA se desenvolveu após uma média de 7 dias (3–19,5 dias) após o início dos sintomas relacionados ao COVID-19. Os pacientes foram agrupados como LRA e não LRA e comparados em termos de fatores de previsão para LRA. Em conclusão, os achados mais comuns de anormalidade urinária nesses pacientes é a proteinúria transitória, albuminúria (mesmo com níveis de creatinina sérica dentro dos limites normais) e níveis séricos mais elevados de cistatina C e dímero D como possíveis preditores precoces de LRA relacionada a COVID-19.

No seguinte estudo Lanzani (2021), observou a LRA é a complicação não pulmonar mais frequente e grave, acometendo 25% e levando um terço destes a óbito. No artigo foi destacada a relevância da hipertensão e da função renal nos desfechos clínicos no coorte de pacientes. Todos os pacientes com 18 anos ou mais, admitidos no IRCCS San Raffaele Scientific Institute com infecção confirmada de SARS-CoV-2 foram consecutivamente inscritos no estudo COVID-BioB, a mortalidade hospitalar foi analisada em toda a coorte de pacientes. Após a exclusão dos pacientes em diálise crônica e dos pacientes com apenas uma dosagem de creatinina sérica, 380 indivíduos foram analisados. Embora 58% dos pacientes do nosso estudo relatassem história de hipertensão (HAS) (86% em tratamento), 30% apresentavam níveis pressóricos baixos. Apenas 5,5% foram diagnosticados

com LRA na admissão; 75% dos pacientes hipertensos interromperam a terapia durante a hospitalização (apenas 20% estavam em tratamento na alta). Idade acima de 65 anos, história de hipertensão e gravidade do desconforto respiratório foram os principais preditores de LRA, que se desenvolveu em 34,7% dos casos durante a internação. A IRA foi associada ao aumento da mortalidade hospitalar. Conclui-se que a hipertensão e pressão arterial baixa na apresentação são fatores de risco importantes para IRA e mortalidade, além de redução precoce da terapia anti-hipertensiva poder melhorar os resultados em pacientes com infecção por SARS-CoV-2.

Quadro 1. Artigos levantados nas bases de dados PubMed, sobre “Relação entre a COVID-19 e a Insuficiência Renal Aguda”.

N	Pesquisadores	Ano de publicação	Tipo de Estudo	Objetivos do estudo
1	Ng et al	2020	observacional	O objetivo do presente estudo, portanto, foi analisar rigorosamente a mortalidade hospitalar e os desfechos renais entre pacientes com COVID-19 e IRA.
2	Fominskiy et al	2020	observacional	O presente estudo teve como objetivo avaliar a prevalência, características dos pacientes, desfechos clínicos e preditores de LRA e necessidade de TRS em pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva (UTI).
3	Wang et al	2020	observacional	Para compreender melhor a IRA em casos pediátricos graves com COVID-19, estudamos as características clínicas, laboratoriais e de imagem, tratamentos e desfechos das três crianças com COVID-19 complicado com IRA.
4	Tarragón et al	2020	Observacional	objetivo do estudo é descrever as diferentes apresentações da IRA que requerem a intervenção do nefrologista, sua evolução clínica e possíveis estratégias de detecção precoce e nefroproteção.
5	Russo et al	2020	Observacional	O objetivo do estudo é definir a prevalência de doença renal e a incidência de insuficiência renal aguda em uma grande coorte de pacientes adultos com COVID-19. O estudo concentrou-se nos determinantes da IRA e no impacto da IRA e da DRC na mortalidade.
6	Husain-Syed et al	2020	Observacional	Avaliar a incidência de IRA e sua associação com biomarcadores urinários em pacientes com COVID-19 hospitalizados.
7	Moledina et al	2021	Observacional	Testar a associação independente de COVID-19 com LRA.
8	Piñeiro et al	2021	Observacional	Descrever as características de IRA moderada-grave no contexto da UTI. Como objetivo secundário, tentaram encontrar preditores independentes de progressão de IRA para terapia de substituição renal (TSR) e mortalidade.
9	Tomas Luther et al	2020	Observacional	Investigar a incidência e as características da LRA em pacientes com COVID-19 internados em terapia intensiva, comparando os critérios KDIGO para aumento de creatinina e volume de urina ao longo do tempo, bem como sua relação com biomarcadores de lesão do tecido renal, glomerular e função tubular medida na admissão.
10	Guillaume Louis et al	2020	Observacional	Relatar a incidência, os fatores de risco, a gravidade e o prognóstico da LRA em um estudo observacional incluindo 235 pacientes com

				infecção grave por SARS-CoV-2 confirmada por reação em cadeia da polimerase, em nossas três unidades de terapia intensiva (UTIs) em Metz-Thionville hospital, Região Grand Est, França, entre a 29 th de fevereiro e 23 th de julho 2020.
11	Yan et al	2020	Observacional	Foi estudar retrospectivamente a incidência de LRA e sua associação com a mortalidade em pacientes idosos com COVID-19.
12	Matthias et al	2021	Observacional	Este estudo teve como objetivo relatar a incidência, taxa de recuperação hospitalar, fatores de risco e mortalidade de IRA associada a COVID-19 e compartilhar nossa experiência em um hospital terciário na Suíça.
13	Xiao et al	2021	Observacional	Avaliar os fatores desencadeadores e resultados de insuficiência renal aguda (IRA) entre pacientes com doença coronavirus 2019 (COVID-19).
14	Yildirim et al	2021	Observacional	Neste estudo, o objetivo foi determinar a incidência de disfunções renais relacionadas a COVID - 19 e avaliar a eficácia da cistatina C e outros biomarcadores na predição precoce de IRA.
15	Lanzani et al	2021	Observacional	No presente estudo, destaca-se ainda a relevância da hipertensão e da função renal nos desfechos clínicos no coorte de pacientes com COVID-19. As características dos pacientes na admissão ao departamento de emergência (ED) e durante a hospitalização foram analisadas separadamente para identificar características associadas à doença crítica e pior prognóstico.

Fonte: Autores.

4. Considerações Finais

Considera-se que os objetivos apresentados para a realização desta revisão foram alcançados, bem como a questão que norteou o trabalho. Através da busca na literatura foi possível evidenciar a constante ocorrência da lesão renal aguda entre os pacientes hospitalizados com a COVID-19, e entender os inúmeros fatores associados à fenomenologia da mesma, o que permitiu ampliar a compreensão acerca do problema. No entanto, pondera-se que há a necessidade da realização de mais estudos, pois se suspeita, ainda, da presença de mecanismos não contabilizados de LRA que podem ocasionar um efeito direto do COVID-19 no rim. Além disso, também é crucial que haja uma análise do fecho renal em longo prazo para que, de fato, consigamos entender melhor o curso da doença e comprovar a eficiência de determinadas medidas terapêuticas descritas.

É de suma importância este estudo, para que se possa compreender a relação entre a COVID-19 e a LRA, a fim de evitar esta última, já que o maior conhecimento desta complicação causada pelo SARS-COV-2 pode ajudar os médicos na tomada de decisão no cenário da atual, para direcionar a prevenção, o manejo e o prognóstico da doença. Ademais, são necessários mais estudos, para avaliar o dano renal em longo prazo.

Como dito anteriormente, as informações presentes neste artigo demonstram resultados que indicam o papel do sexo, idade e histórico médico de doenças crônicas no resultado renal e na sobrevida em COVID-19. Incluem também práticas importantes na triagem de pacientes como a medição da pressão arterial e o acompanhamento laboratorial amplo da função renal com medidores como creatinina e cistatina C, sendo este último um possível marcador precoce de alteração. Por fim, apesar da necessidade de estudos multicêntricos para confirmação mais precisa dos dados, acredita-se que este artigo seja um pontapé inicial para o desenvolvimento desses estudos.

Referências

- Botelho LLR, Cunha CCA, Macedo M. The integrative review method in organizational studies. *Gestão e sociedade*. 2011 May/Aug; 5(11): 121-136. <https://www.gestoesociedade.org/gestoesociedade/article/view/1220/906>
- Costa, R. L. d. et al. (2021, February 10). Acute kidney injury in patients with Covid-19 in a Brazilian ICU: incidence, predictors and in-hospital mortality. *Brazilian Journal of Nephrology*, 349-358. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0144>
- Dantas, D. L. D. S. et al. (2005, December). COVID-19: conceito, etiologia e terapia nutricional. *Revista Diálogos em Saúde*, 3(1), 165-182. <https://periodicos.iesp.edu.br/index.php/dialogosemsaude/article/view/301/240>
- Diebold, M. et al. (2021, March 1). Acute kidney injury in patients with COVID-19: a retrospective cohort study from Switzerland. *Swiss Med Wkly*. <https://doi.org/doi:10.4414/smw.2021.20482>
- Fominskiy, E. V. et al. (2020, July 13). Prevalence, Characteristics, Risk Factors, and Outcomes of Invasively Ventilated COVID-19 Patients with Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy. *Blood Purif*, 102-109. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32659757/>
- Gabarre, P. et al. (2020, July). Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*, 46(7), 1339-1348. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>
- Husain-Syed, F. et al. (2020). Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019. *Nephrol Dial Transplant*, 35(7), 1271-1274. <https://doi.org/doi:10.1093/ndt/gfaa162>
- Iser, B. P. M. et al. (2020, June 22). Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 29(3). <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000300018>.
- Lam, T.T.Y., Jia, N., Zhang, YW. et al. (2020, March 26). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 583, 282-285. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>
- Lanzani, C. et al. (2021, March 3). Role of blood pressure dysregulation on kidney and mortality outcomes in COVID-19. *Kidney, blood pressure and mortality in SARS-CoV-2 infection. Journal Of Nephrology*, 305-314. doi:10.1007/s40620-021-00997-0
- Lima, C. M. A. d. O. (2020, April 17). Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). *Radiologia Brasileira*, 53(2), V-VI. <https://doi.org/10.1590/0100-3984.2020.53.2e1>
- Louis, G. et al. (2020, November 29). Acute kidney injury in severe SARS-CoV-2 infection: An experience report in Eastern France. *Anaesth Crit Care Pain Med*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264687/>
- Luther, T. et al. (2020, November 28). COVID-19 patients in intensive care develop predominantly oliguric acute kidney injury. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 65(3), 364-372. <https://doi.org/doi:10.1111/aas.13746>
- Moledina, D. G. et al. (2021, January 8). The Association of COVID-19 With Acute Kidney Injury Independent of Severity of Illness: A Multicenter Cohort Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundatio*, 490-499. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33422598/>
- Ng, J. H. et al. (2020, September 19). Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *American Journal of Kidney Diseases*, 204-215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32961245/>
- Organização Pan-Americana de Saúde. (2020). Histórico da pandemia de COVID-19. *paho.org*. Retrieved August 29, 2021, from <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
- Piñeiro, G. J. et al. (2021, January 2). Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. *Jornal of Nephrology*, 285-293. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33387345/>
- Ronco, C., & Reis, T. (2020, April 9). Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nature Reviews Nephrology*, 308-310. <https://www.nature.com/articles/s41581-020-0284-7>
- Ronco, C., & Reis, T. (2020, April 9). Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nature Reviews Nephrology*, 308-310. <https://www.nature.com/articles/s41581-020-0284-7>
- Ronco, C., Reis, T., & Syed, F. H. (2020, May 14). Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*, 738-742. [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30229-0/fulltext?rss=yes#articleInformation](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30229-0/fulltext?rss=yes#articleInformation)
- Russo, E. et al. (2020, October 6). Kidney disease and all-cause mortality in patients with COVID-19 hospitalized in Genoa, Northern Italy. *Journal of nephrology*, 173-183. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33025516/>
- Santos, V. P. d. (2021, March 19). O desafio da pandemia da COVID-19: o que podemos aprender com a história? *Jornal Vascular Brasileiro*. <https://www.scielo.br/jjvb/a/nVYtC3TRh5BNrpnzXHfCTZw/?lang=pt#>
- Souza Marcela Tavares de, Silva Michelly Dias da, Carvalho Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)* [Internet]. 2010 Mar [cited 2021 May 22]; 8(1): 102-106. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082010000100102&lng=en. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.
- Tarragón, B. et al. (2020, October 9). Acute kidney failure in patients admitted due to COVID-19. *Nefrologia (Engl Ed)*, 34-40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33162225/>

Wang, X. et al.(2020, August 26). Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19. *Pediatr Nephrol*, 163-169. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7447530/>

Werneck, G. L. & Carvalho, M. S. (2020). A pandemia de COVID-19 no Brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada. *Cadernos de Saúde Pública*, 36(5). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00068820>

Xiao, G. et al. (2021, February 25). [Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective observational study]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 157-163. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33624587/>

Yan, Q. et al. (2021, February 25). Acute Kidney Injury Is Associated With In-hospital Mortality in Older Patients With COVID-19. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 456-462. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32766817/>

Yildirim, C. et al. (2021, February 9). Early predictors of acute kidney injury in COVID-19