

INSUFICIÊNCIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

ACUTE RENAL FAILURE IN PATIENTS WITH COVID-19: A LITERATURE REVIEW

GIARDIELLO, Julia¹; ARAÚJO, Thays²; NUNES, Lázaro³;

¹Graduanda do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco; ²Graduanda do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco; ³Professor do Curso de Biomedicina – Universidade São Francisco

juliaguarnieriig@hotmail.com; thaysaraujo99@hotmail.com

RESUMO. O novo coronavírus (SARS-CoV-2), é o responsável por causar a Covid-19, doença caracterizada por uma síndrome respiratória aguda grave. Este vírus, além de afetar o sistema respiratório superior e inferior, pode também ocasionar efeito sistêmico sobre diversos órgãos através da inflamação, causando insuficiência cardíaca, choque circulatório e lesão renal aguda. De forma particular, o vírus pode ocasionar efeito deletério sobre a função renal, o que promove, então, um quadro de insuficiência renal aguda. Isto ocorre pela ação da hiperinflamação da citotoxicidade viral, e também pela agressão direta do vírus ao parênquima renal. Este mecanismo viral tem se mostrado de alto risco para resultar em lesão renal aguda. A insuficiência renal aguda é caracterizada pela deterioração rápida e progressiva da funcionalidade renal que pode acarretar diversos problemas ao paciente, em decorrência a essa lesão há o acúmulo de metabólitos nitrogenados no sangue, como por exemplo a ureia e a creatinina, assim como uma alteração no equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico. Esse trabalho é uma revisão bibliográfica da literatura que tem o objetivo geral de buscar evidências científicas disponíveis e relacionar os impactos da infecção por SARS-Cov-2 sobre a função renal, com destaque à lesão renal aguda. Serão realizadas buscas de artigos científicos nas bases de dados PubMed, SciELO Covid reference, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), e Google Acadêmico, Pubmed, Web of Science através das palavras chaves: "SARS-CoV-2", "COVID-19", "lesão renal aguda", "doença renal", "injúria renal aguda", "marcadores de função renal", "acute kidney injury", "kidney disease", e "kidney function markers".

Palavras-chave: SARS-CoV-2, COVID-19, Função renal, Lesão renal aguda.

ABSTRACT. The new coronavirus, SARS-CoV-2, is responsible for causing Covid-19, a disease. This virus, in addition to incidents of functioning, can also affect the upper and lower operating system, causing the functioning of the nervous system on various organs, cardiac and circulatory inflows and kidney damage. In particular, the virus can have a deleterious effect on occasional kidney function, which then promotes a picture of acute kidney function. This occurs by the action of hyperinflammation of the viral cytotoxicity, and also by the direct aggression of the virus to the renal parenchyma. This viral mechanism has been shown to be of high risk to result in acute kidney injury. Progressive renal failure is the occurrence of kidney problems that, due to multiple dysfunction of functionality, can be rapid to this nitrogen injury in the patient, as a change in diet, as well as a change in the hydroelectrolytic and acid-base diet. This is a detailed survey of the literature on the general objective of the review that has scientific research and the impacts of SARS-Cov infection- highlighting

kidney function. Searches for scientific articles were published in PubMed, SciELO Covid reference, VHL (Virtual Health Library), and Google Scholar databases.

Keywords: SARS-CoV-2, Acute kidney injury, Kidney function, COVID-19.

INTRODUÇÃO

A origem do novo coronavírus, SARS-CoV-2.

Em dezembro de 2019, o mundo foi surpreendido com os primeiros casos registrados de covid-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2). O vírus surgiu de uma provável transmissão zoonótica em Wuhan, província de Hubei, na República Popular da China. Devido a rápida propagação, a organização mundial da saúde (OMS), em 11 de março de 2020, declarou a covid-19 uma pandemia global (LAM *et al* 2020).

Alguns estudos apontam que a família Coronaviridae inclui 4 gêneros: alfa-, beta-, delta- e gamma-coronavírus, bem como vários subgêneros e espécies. A análise evolutiva do genoma dos coronavírus evidenciou que o SARS-CoV-2 é um novo membro do gênero beta coronavírus, que inclui a Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda por coronavírus (SARS-CoV), Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS-CoV), coronavírus SARS de morcegos (SARS-CoV), como também outros identificados nos humanos e em diversas espécies animais (GIORGI; CERAULO 2020).

A origem do Sars-cov 2 ainda não está bem esclarecida. Entretanto, a possível origem pode estar relacionada a um mercado de frutos do mar em Wuhan, o qual comercializava animais selvagens. A principal teoria diz a respeito da similaridade do genoma SARS-CoV-2 com o coronavírus encontrado no morcego *Rhinolophus affinis* (ZHOU *et al* 2020). Essa hipótese teve relevância após estudos apontarem que desde o surto da síndrome respiratória aguda grave (SARS) há 18 anos, um grande número de coronavírus relacionados à SARS (SARS-CoVs) foi descoberto em seu hospedeiro reservatório natural, o morcego *Rhinolophus affinis*, e essa mesma análise conclui que o coronavírus encontrado nesses morcegos têm o potencial de infectar humanos (GE *et al* 2013; YANG *et al* 2013; HU *et al* 2017). No entanto, publicações mais recentes, relatam que a incompatibilidade entre SARS-CoV-2 e os coronavírus de morcegos representa mais de 20 anos de evolução, sugerindo que esses coronavírus podem ser considerados apenas como o provável precursor evolutivo, mas não como o progenitor direto do SARS-CoV-2 (ZHANG; HOLMES 2020).

A outra teoria diz a respeito da relação do *pangolins malaios* com a origem do Sars-cov-2. Um estudo realizado por Lam e colaboradores (2020), comparou as duas possíveis origens do novo coronavírus. O artigo apontou que o coronavírus presente em *pangolins malaios* possui 97,4% de semelhança de aminoácidos no domínio de ligação ao receptor (RDB) com o SARS-CoV-2. Já o coronavírus (CoV-RaTG13) presente no morcego da espécie *Rhinolophus affinis*, possui apenas 89,2% de similaridade com a SARS-CoV-2 (LAM *et al* 2020). Sugerindo que o coronavírus encontrado nos morcegos não se liga eficientemente à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) embora possua maior similaridade com o restante do genoma (WU *et al* 2020). Desse modo, os *pangolins* podem ser os hospedeiros intermediários para o SARS-CoV-2, contudo nenhum dos animais estudados e apresentados acima possuem sítios de clivagem polibásicos na junção S1 e S2, subunidades da glicoproteína Spike que são encontradas no SARS-CoV-2 (WALLS *et al* 2020).

A terceira teoria diz a respeito da evolução natural do vírus, e a mutação da proteína humana ECA2. Os mecanismos de entrada de alguns coronavírus em células humanas estão relacionados com a proteína ECA2, Enzima Conversora da Angiotensina 2, e sua interação com o RBD, um domínio proteico da subunidade S1 da proteína S. Segundo estudos, o novo coronavírus apresenta quatro proteínas estruturais principais: a glicoproteína de superfície chamada de S, a proteína do envelope, a proteína da matriz e a proteína do nucleocapsídeo (WANG *et al* 2020). Devido a pandemia global, o vírus sofreu diversas mutações, sendo a grande maioria dessas mudanças ocorridas de forma neutra, ou seja, não fornecendo qualquer vantagem ou desvantagem para o vírus em questão. Porém, essas mutações, mesmo que pequenas, podem conferir novas propriedades químicas às proteínas virais, resultando em modificações na forma como o vírus se comporta nas infecções. Estudos apontam que as mutações ocorridas na proteína S pelo SARS-CoV-2 são as mais relevantes do ponto de vista clínico-epidemiológico, considerando assim seu importante papel no processo infeccioso (FREITAS *et al* 2021; DEJNIRATTISAI *et al* 2021).

Um dos aspectos notáveis da proteína humana ECA2, é que a mesma apresenta uma sequência de aminoácidos que não é considerada ideal para a ligação com o receptor RBD. Sugere-se então que houve seleção natural nesta proteína, ou seja, uma sequência um pouco diferente da proteína humana permitiu essa interação. Desse modo, entende-se que dentre as mutações ocorridas na sequência da proteína humana ao longo do tempo, uma foi favorável à interação com a proteína do vírus. (WAN *et al* 2020; ZHANG *et al* 2020).

Em março de 2021, após diversos estudos e investigações a respeito das hipóteses da origem do novo coronavírus, a OMS decidiu publicar um relatório denominado “*WHO-Convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part.*”, onde cada uma das possíveis vias de origem foram discutidas e analisadas. Nele, após uma investigação, concluiu-se que a hipótese mais provável seja a partir de uma linhagem de morcego por meio de um hospedeiro intermediário não identificado que apresente frequente contato com os humanos, no qual o vírus progenitor pode ter circulado sem ser detectado por décadas, contudo foram recomendadas mais pesquisas em torno do assunto (OMS, 2021).

Epidemiologia

Os primeiros casos de infecção pelo coronavírus foram relatados em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, com o surgimento de formas graves de pneumonia com grande poder de transmissão (ZHU *et al* 2019). Na maior parte dos casos, os sintomas compreendem falta de ar, tosse, dor de garganta, febre, perda de paladar e olfato, dor de cabeça e dispneia. Devido a falência respiratória com lesões pulmonares críticas, muitos casos de óbitos podem ocorrer (YANG *et al* 2020). Segundo o Ministério da Saúde, foram mais de 2 milhões de casos e mais de 97 mil mortes (Ministério da Saúde. Painel coronavírus). Além disso, a mortalidade da doença está correlacionada a pessoas com idade mais avançada, determinadas comorbidades, como hipertensão, doenças cardíacas, diabetes, doença pulmonar crônica e câncer, e, ainda, uma progressão grave desta doença devido à contagens baixas de linfócitos, concentrações altas de D-dímero e PCR, e presença de infecções secundárias (XIE *et al* 2020; GUAN *et al* 2020; YANG *et al* 2020; ZHOU *et al* 2020; RUAN *et al* 2020; WU *et al* 2020).

Biologia viral

O SARS-Cov-2 possui RNA de fita simples de sentido positivo envelopado com nucleocapsídeo. Juntamente a isto há o envelope viral com a presença de proteínas importantes que fazem não só a liberação do vírus para o interior da célula hospedeira, mas também tem a finalidade de arquitetar novamente a estrutura viral quando o vírus é liberado na circulação (JIANG *et al* 2020). Ligado à estrutura de membrana há a proteína Spike (S), uma grande glicoproteína transmembrana, semelhante a uma coroa, presente na superfície externa do vírus. Ela possui duas subunidades, a S1, responsável pela adesão do vírus à superfície da célula, e a S2, que promove a associação do envelope do viral com a membrana plasmática da célula através de um peptídeo de fusão (JIANG *et al* 2020). A subunidade S1 é, ainda, dividida em domínio de ligação ao receptor, *receptor-binding domain* em inglês (RBD) e em domínio N-terminal, *N-terminal domain* em inglês (NTD). Estes, auxiliam a entrada viral na célula hospedeira (SONG *et al* 2018). O RBD é um domínio primordial para que ocorra a infecção celular, pois retrata um sítio de ligação aos receptores humanos, chamados de enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) ou *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) (ABAJO *et al* 2020). Portanto, esta proteína S viral tem a capacidade de reconhecer proteínas transmembrânicas (ECA2) que estão em grande densidade nas células epiteliais alveolares do tipo II, que são células mais vulneráveis à infecções virais. Porém, é importante salientar que a ECA2 é uma proteína de membrana expressa não somente no epitélio respiratório, mas também em células renais, cardíacas, e células dos vasos sanguíneos (ANDERSEN *et al* 2020).

Diagnóstico do SARS-Cov-2

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o diagnóstico padrão ouro para identificação viral do SARS-Cov-2 é feito através das técnicas de reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa, chamada de RT-PCR, e também por sequenciamento parcial ou total do genoma viral. Para esta análise são necessárias amostras coletadas do aspirado nasofaríngeo, swab nasal e oral, ou secreção respiratória do trato inferior (escarro, lavado broncoalveolar ou lavado traqueal). De modo a evitar falsos negativos, o ideal é coletar as amostras após o surgimento dos sintomas, entre o terceiro e o quinto dia, sendo o máximo até dez dias (CERQUEIRA *et al* 2020). Outra forma de diagnóstico é através da sorologia, em uma fase mais tardia. Neste teste há a identificação da presença de proteínas específicas de uma resposta imunológica, ou seja, as imunoglobulinas IgA, IgM e IgG. Para a verificação, são utilizadas amostras de sangue, soro ou plasma, que devem ser coletadas a partir do oitavo dia de sintomas, considerando, assim, o tempo suficiente da produção de anticorpos (NOGUEIRA; SILVA 2020).

Lesão Renal Aguda

A insuficiência renal aguda (IRA), ou também chamada de lesão renal aguda (LRA), é caracterizada por uma deterioração rápida e progressiva da funcionalidade renal, podendo provocar perda total da funcionalidade deste órgão. Desse modo, a lesão renal aguda compreende desde alterações mínimas até alterações excessivas que necessitam de uma terapia de substituição renal (TSR). A LRA é caracterizada pela redução da taxa de filtração glomerular, com consequente acúmulo de metabólitos nitrogenados no sangue, como por exemplo a ureia e a creatinina, assim como uma alteração no equilíbrio hidroeletrolítico e ácido-básico (VILLA *et al* 2015).

A doença causada pelo vírus SARS-Cov-2 provoca desde sintomas típicos e atípicos de infecção do trato respiratório superior até complicações mais graves, como a pneumonia, a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), insuficiência cardíaca, choque circulatório e a lesão renal aguda (LRA) (LEIWEN *et al* 2020). Com relação ao acometimento renal na COVID-19, a lesão nos rins tende a ser multifatorial, tendo como causa a agressão direta pelo vírus ao parênquima renal e a hiperinflamação, sendo esta sistêmica e também advinda da citotoxicidade viral (PECLY *et al* 2021). Os mecanismos de infecção pelo SARS-Cov-2 têm indicado um risco potencial para a lesão renal aguda. De acordo com a literatura, células epiteliais tubulares proximais renais, células glomerulares e podócitos, que expressam a enzima ECA2 em sua superfície, são grandes alvos deste vírus (XU *et al* 2020; ANDERSEN *et al* 2020). Um estudo realizado na China apontou a indução de insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19. As pesquisas mostraram que o vírus infecta diretamente os túbulos renais humanos, induzindo, assim, um dano tubular agudo. O estudo mostrou que 27% dos pacientes infectados apresentaram a IRA, os pacientes idosos e pacientes com casos de comorbidades, como hipertensão e insuficiência cardíaca, desenvolveram mais facilmente a lesão renal aguda (DIAO *et al* 2020).

METODOLOGIA

O presente trabalho trata-se de um estudo exploratório de abordagem qualitativa. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados nacionais e internacionais (PubMed, SciELO, Covid reference, Biblioteca Virtual em Saúde, Web of Science, e Biblioteca Nacional de Medicina) entre os meses de setembro e novembro de 2022, sendo utilizados os que foram publicados entre 2012 e 2022, priorizando as publicações mais recentes a fim de desenvolver uma revisão de dados atualizados. Para a seleção dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: “SARS-CoV-2”, “COVID-19”, “lesão renal aguda”, “doença renal”, “injúria renal”, “marcadores de função renal”, “acute kidney injury”, “kidney disease” e “kidney function markers”. De acordo com a busca, foram selecionados os artigos que se adequaram ao tema da pesquisa. Como critério de exclusão foram desconsiderados os artigos que não respondiam a pergunta norteadora e que apresentaram uma abordagem diferente dos objetivos deste estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ainda não está claro se a lesão renal aguda na COVID-19 é decorrente de uma agressão viral direta ao parênquima renal e replicação intracelular ou se é devido mecanismos imunes e inflamatórios guiados pela grande liberação de citocinas e citotoxicidade viral, ou ainda a combinação de ambos (PECLY *et al* 2021). A análise histopatológica de biópsias renais de pacientes infectados com SARS-CoV-2 e apresentando LRA é essencial para entender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos (PECLY *et al* 2021). Autores dizem que a lesão renal aguda na infecção por SARS-CoV-2 está mais relacionada a uma inflamação sistêmica, com consequente disfunção endotelial, tempestade de citocinas e ativação do complemento, que ao efeito citopático viral propriamente dito através da ligação à ECA2 (NG *et al* 2020; KELLUM *et al* 2020). No entanto, a desregulação imunológica e a super inflamação participantes no processo de patogenia da LRA na COVID-19 ainda não são totalmente compreendidos (PECLY *et al* 2021).

A partir da entrada do SARS-CoV-2 no organismo através das vias aéreas, o vírus consegue se prender à mucosa do epitélio respiratório superior. Essa aderência ocorre pelo

reconhecimento e ligação da proteína viral presente na superfície do vírus (proteína S) ao receptor ECA2 presente na célula alvo, denominado enzima conversora de angiotensina 2, proteína essencial para a entrada do vírus na célula hospedeira. No entanto, esta enzima também está presente em outros tipos celulares, ou seja, em outros tecidos, como por exemplo o cardíaco, o intestinal, e o renal, podendo resultar em outras manifestações clínicas específicas, caso haja infecção nessas outras células (JIN *et al* 2020; ZHOU *et al* 2020; PRAJAPAT *et al* 2020). Após a infecção celular, o vírus libera seu material genético (RNA), dando-se início a replicação viral. As partículas virais formadas na replicação invadem, então, a via sanguínea, resultando em viremia. Dessa forma, o vírus torna-se capaz de infectar qualquer outro tecido do organismo do hospedeiro, desde que esses tecidos tenham a enzima mediadora da infecção celular, a ECA2 (JIN *et al* 2020; WANG; DING 2020). Algo importante de se destacar é sobre a protease serina transmembranar do tipo II (TMPRSS2, do inglês *transmembrane protease serine 2*), furina e cathepsina B e L, enzimas que possibilitam a ativação e a clivagem da proteína S quando ligada à ECA2, fazendo com que haja a liberação de peptídeos virais de fusão que se unem à membrana celular hospedeira, o que determina o tropismo tecidual e permite a entrada do vírus na célula (HOFFMANN *et al* 2020).

O ciclo replicativo viral dentro da célula hospedeira pode induzir uma via de morte celular altamente inflamatória, chamada de piroptose. Nesse caso, desencadeia-se respostas inflamatórias uma vez que citocinas liberadas são reconhecidas por células epiteliais, endoteliais e macrófagos, promovendo, assim, uma maior produção e liberação de citocinas e quimiocinas, o que implica o recrutamento de células inflamatórias e, conseqüentemente, um ciclo pró-inflamatório. Este procedimento pode acabar danificando não só o pulmão com o aumento de células imunes e a superprodução de citocinas, mas também outros órgãos (TAY *et al* 2020).

Os danos patológicos provocados pelo SARS-CoV-2 em órgãos extrapulmonares ainda não são muito bem definidos, muitos estudos estão sendo realizados a fim de buscar compreensão sobre o mecanismo de ação do vírus e seus resultados nos demais órgãos do hospedeiro (BRITO *et al* 2020). No entanto, acredita-se que o desenvolvimento de LRA, como consequência da COVID-19, seja derivado de hiperinflamação possivelmente ligado à ação citopática viral (DURVASULA *et al* 2020). A hiperinflamação é causada por uma desregulação do sistema imune que leva ao aumento excessivo da liberação de citocinas, principalmente de IL-6, IL-2 e TNF-alfa. Tem-se, como resultado, uma alteração no endotélio dos vasos sanguíneos, que terá uma alteração na produção de mediadores responsáveis por regular o tônus vascular, agregação plaquetária, coagulação e fibrinólise. Com este desequilíbrio na via de coagulação sanguínea, haverá um estado de hipercoagulabilidade (JOSE; MANUEL 2020; YE *et al* 2020). Todo este processo pode resultar em LRA pré-renal ou até mesmo necrose tubular aguda (NTA), devido à diminuição do volume intravascular (hipovolemia), hipotensão e hipoperfusão renal (baixa irrigação sanguínea) (RONCO; REIS 2020).

Um estudo realizado na China por Su e colaboradores (2020), apresentou achados renais histopatológicos de autópsias de 26 pacientes infectados com COVID-19 que foram ao óbito por insuficiência respiratória. Através da microscopia eletrônica, pôde-se encontrar partículas virais características do SARS-CoV-2 em epitélio tubular proximal e distal e podócitos. As análises encontradas sustentam a hipótese de que este vírus pode prejudicar de forma direta células renais, como as células epiteliais tubulares e os podócitos, resultando, então, em LRA. Este mecanismo citopático viral produz uma lesão tubular e consequente diminuição da reabsorção proteica no túbulo proximal, causando uma possível proteinúria (SU *et al* 2020). Essa reabsorção alterada pode também ser derivada da glomerulopatia

colapsante, uma glomerulopatia aguda que alguns autores apontam como outra possível manifestação de lesão renal na COVID-19. O mecanismo fisiopatológico desta lesão ocorre a partir de um efeito viral tóxico sobre os podócitos e/ou efeito tóxico das citocinas sobre os podócitos induzido por infecção viral (KISSLING *et al* 2020; NASR; KOPP 2020).

Outro provável mecanismo capaz de desenvolver a lesão renal aguda é a rabdomiólise, uma destruição de células musculares esqueléticas estriadas que libera substâncias intracelulares, ou seja, conteúdo muscular para o fluido extracelular. Embora seja mais frequente a rabdomiólise decorrente do estresse muscular oriundo de traumas ou excesso de atividades físicas, este estresse pode também ser causado por agentes infecciosos (MAGALHÃES *et al* 2018). A rabdomiólise induzida infecções virais ainda não é muito esclarecida, mas propõe-se que o vírus possa invadir diretamente os miócitos, concomitante a mecanismos imunológicos aumentados levando a alta liberação de citocinas, causando danos dissipados nos tecidos, inclusive miosite, sendo esta secundária à infecção por SARS-CoV-2 (MUKHERJEE *et al* 2020).

Uma das substâncias liberadas no processo de destruição celular é a mioglobina, proteína responsável pelo transporte e armazenamento de oxigênio nos tecidos musculares. A liberação demasiada de mioglobina na circulação sanguínea resulta em efeito nefrotóxico, com consequente mioglobinúria, formação e deposição de cilindros e ferro nas células tubulares proximais (SUWANWONGSE; SHABAREK 2020; MUKHERJEE *et al* 2020). A degradação da mioglobina nas células tubulares, ao ser reabsorvida, causa uma liberação de ferro livre, o que estimula a produção de radicais livres, que, por sua vez, causam danos por estresse oxidativo. Tem-se, assim, um quadro de obstrução intratubular e necrose tubular aguda (NTA), ou seja, morte de células tubulares (SUWANWONGSE; SHABAREK 2020; MUKHERJEE *et al* 2020; JAHNKE *et al* 2021). A síndrome em questão associada a COVID-19 é rara, porém é uma condição importante que contribui para o agravamento do quadro clínico dos pacientes infectados (JAHNKE *et al* 2021). De acordo com Suwanwongse e colaboradores (2020), teve-se apenas um caso de rabdomiólise relatado nos EUA em um paciente de 88 anos de idade infectado. Ele apresentou desenvolvimento de lesão renal aguda leve, que foi tratada com administração de fluido intravenoso (SUWANWONGSE; SHABAREK 2020). Ademais, de 1099 pacientes infectados com COVID-19 na China, 2 deles foram diagnosticados com rabdomiólise (GUAN *et al* 2019).

A ECA2 é uma enzima fortemente expressa nos rins, mais precisamente nas células tubulares proximais, e, em menor quantidade, nos podócitos. Portanto, isto mostra que o rim pode ser um alvo viral. A superfície urinária do glomérulo é revestida por células especializadas, os podócitos, que em conjunto com células endoteliais e a membrana basal garantem a permeabilidade seletiva da membrana glomerular (SABINO *et al* 2013). No entanto, os podócitos são vulneráveis a ataques virais e bacterianos, e uma lesão nestas células provoca uma acentuada proteinúria. Dados determinaram que 43,9% dos pacientes infectados com COVID-19, principalmente aqueles com lesão renal aguda, apresentaram proteinúria (WHO 2020). Uma autópsia realizada de 26 pacientes que foram ao óbito com COVID-19, sendo nove portadores de IRA, apontou evidência histopatológica de lesão tubular aguda em todos os casos (SU *et al* 2020). Ademais, foi identificado em amostras de urina de pacientes com COVID-19 severa o vírus SARS-CoV-2 (WHO 2020).

A lesão renal aguda apresenta-se comumente com um aumento na concentração de creatinina sérica e, em certos casos, com oligúria (BELLOMO *et al* 2012). De acordo com *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), a LRA pode mostrar-se apenas com aumento de creatinina sérica (12% dos pacientes), ou apenas com alterações na produção de urina (38%), ou ainda ambos (50%) (KADDOURAH *et al* 2020). Em 2004 o grupo The

Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) desenvolveu uma classificação padrão para LRA, denominada RIFLE – *Risk, Injury, Failure, Loss and end state renal disease* (ESRD), no português significa risco, lesão, insuficiência, perda e doença renal terminal (DRT). Ela considera a taxa de filtração glomerular ou aumento da creatinina sérica e o débito urinário do paciente (WAHRHAFTIG *et al* 2012). Esta classificação compreende 3 níveis de disfunção (R, I, F) e 2 desfechos (L, E). Classificam-se em paciente sob risco de desenvolver LRA, paciente já apresenta injúria/lesão, paciente com falência renal, paciente com perda da função renal, e paciente em estágio final realizando diálise, como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Classificação proposta para lesão renal aguda – RIFLE

Classificação RIFLE	Critério TFG	Critério débito urinário
Risco (Risk)	Aumento SCr x1,5 ou diminuição da TFG > 25%	Diurese < 0,5ml/Kg/h em 6h
Injúria (Injury)	Aumento SCr x2 ou diminuição da TFG > 50%	Diurese < 0,5ml/Kg/h em 12h
Falência (Failure)	Aumento SCr x3 ou diminuição da TFG > 75% ou SCr > 4 mg/dl	Diurese < 0,3ml/Kg/h em 24h ou anúria por 24h
Perda de função renal (Loss)	Perda completa da função renal por > 4 semanas	
Estágio final de doença renal (End-stage kidney disease)	Necessidade de diálise por > 3 meses	

Fonte: WAHRHAFTIG *et al* 2012.

Mais tarde, esta classificação foi modificada pela *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), a fim de torná-la mais simples e prática. Este, relaciona a creatinina sérica com a diurese do paciente (ALVES *et al* 2012). Ela inclui três estágios dependendo do aumento da creatinina sérica e do débito urinário do paciente, como apresentado na Tabela 2.

TABELA 2 - Critérios da AKIN para lesão renal aguda.

Estágios	Critério de Creatinina Sérica	Critérios de Débito Urinário
1	Aumento na creatinina sérica maior ou igual a 0,3mg/dL ou aumento maior que 150% a 200% (1,5 a 2x do valor basal)	Menos de 0,5 mL/Kg/h por mais de 6h
2	Aumento na creatinina sérica maior ou igual a 200% a 300% (2-3x) do valor basal	Menos de 0,5mL/Kg/h por mais de 12h
3	Aumento na creatinina sérica maior que 300% (> 3x) do valor basal ou creatinina sérica maior ou igual a 4,0mg/dL com aumento agudo de, pelo menos, 0,5 mg/dL	Menos de 0,3mL/Kg/h por 24h ou anúria por 12h

Fonte: (ALVES *et al* 2012)

De maneira concisa, estudos mostram que a LRA na infecção por SARS-CoV-2 está, de forma geral, mais associada à uma complexa inflamação, isquemia, hipóxia, e fatores da sepse do que a um mecanismo citopático viral propriamente dito. Dados atuais de biópsias de pacientes infectados pelo vírus e com insuficiência renal atestam que a NTA é a forma mais dominante da lesão renal (BRADLEY *et al* 2020). Sharma e cooperantes (2020), analisaram amostras de biópsia renal de 10 pacientes infectados com COVID-19 e com diagnóstico de

LRA, nelas foram observadas NTA em todas as amostras, porém em diferentes graus. Neste estudo, o exame microscópico eletrônico não mostrou indícios de partículas virais características do SARS-CoV-2 em amostras de biópsias renais. Logo, o estudo conclui que pacientes infectados com COVID-19 tiveram a LRA secundária à respostas imunológicas acentuadas em conjunto com liberação de citocinas (SHARMA *et al* 2020).

Segundo Fisher e cooperadores (2020), em seu estudo observacional, a ocorrência de LRA foi maior em pacientes com COVID-19 confirmados em comparação com pacientes negativos para a mesma doença. A pesquisa, ainda, demonstrou que, em Nova York, a incidência de LRA foi de 3.354 pacientes com COVID-19 e 1.275 para pacientes sem COVID-19 que foram hospitalizados durante a primeira onda pandêmica (FISHER *et al* 2020). Observa-se que entre os pacientes positivos com COVID-19 na UTI há uma maior ocorrência de LRA. Comparando os pacientes internados, cerca de 53% estão infectados e com LRA, e cerca de 31% são considerados sem LRA. Esta maior porcentagem de pacientes com lesão renal hospitalizados pode ser explicada pelo fato de que pacientes em estado grave estão mais expostos a medicamentos nefrotóxicos, aumentando, assim, casos de lesão renal (NADIM *et al* 2020).

Estudos enfatizam ainda uma associação entre a LRA e a Síndrome da Angústia Respiratória (SARA). A lesão pulmonar causada pela ventilação mecânica tem potencial para afetar os rins. Esta ventilação promove alterações hemodinâmicas que são capazes de causar hipoperfusão renal, uma vez que diminui o débito cardíaco. Na SARA, a hipoxemia e a hipercapnia estão relacionadas a um quadro inflamatório sistêmico, podendo levar à apoptose de células alveolares e ao aumento da permeabilidade vascular, fazendo com que a função pulmonar seja reduzida. Ademais, a SARA pode levar à hipóxia da medula renal, aumentando a lesão tubular. Isto estabelece um eixo patológico SARA-LRA (ABREU *et al* 2013; PECLY *et al* 2021). Thakkar e seus colaboradores (2020), em seu estudo observacional retrospectivo, apontaram que de 134 pacientes (60%) diagnosticados com SARA, 21% mostraram LRA estágio 1, 13% LRA estágio 2, e 66% LRA estágio 3, confirmando a associação fisiopatológica entre pulmão-rim. A LRA em pacientes hospitalizados com COVID-19 foi correlacionada com o aumento de admissões na UTI, ventilação mecânica, administração de vasopressores e maior mortalidade hospitalar (THAKKAR *et al* 2021).

Além disso, o comprometimento respiratório grave está diretamente relacionado a uma pior progressão da lesão renal e, conseqüentemente, a um pior prognóstico (CHENG *et al* 2020; PEI *et al* 2020). Em um conjunto de estudos, a incidência de LRA em pacientes hospitalizados com COVID-19 foi de 3%. No entanto, em pacientes graves na UTI, a incidência aumentou para 19% (LUO *et al* 2020). Da mesma forma, Wang e cooperadores (2020) em seu estudo de série de casos de 138 pacientes hospitalizados com COVID-19, em Wuhan, apresentou incidência de 3,6% e aos pacientes de UTI, 8,3% (WANG *et al* 2020). Outro estudo de série de casos feito nos Estados Unidos, relatou uma incidência de LRA de 19,1% em 21 pacientes em estado grave com COVID-19 (ARENTZ *et al* 2020). Em outro estudo de série de casos feito em Nova York, relatou uma incidência de LRA de 22,2% em 5.700 pacientes hospitalizados com COVID-19, com predominância em pacientes mais velhos (RICHARDSON *et al* 2020). Curiosamente, em outro estudo realizado em Nova York mostrou que 5.449 pacientes internados em hospitais, 1.993 (36,6%) desenvolveram a LRA, sendo 31% destes classificados como LRA de estágio 3. Ainda neste estudo, a LRA foi consideravelmente correlacionada à insuficiência respiratória, uma vez que 89,7% dos pacientes que estavam em ventilação mecânica desenvolveram a LRA, apresentando uma taxa de mortalidade de 35%. Já os pacientes que não precisaram da ventilação, apresentaram uma menor incidência de LRA, 27,7% (HIRSCH *et al* 2020). Cummings e colaboradores (2020),

publicaram um estudo de coorte prospectivo com achados parecidos, eles relataram que 31% dos pacientes críticos desenvolveram LRA crítica, necessitando de diálise, com o objetivo de manter a estabilidade do paciente em um momento em que a função renal está muito comprometida (CUMMINGS *et al* 2020).

Com relação a achados da uroanálise, o estudo de Liu e seu grupo (2020) relatou resultados positivos para hemoglobina e proteínas em amostras de urina de pacientes infectados, que foram superiores ao normal, e valores de densidade e pH se mostraram diferentes entre os pacientes acometidos com a COVID-19. O estudo apresentou taxas positivas de glicosúria e proteinúria em pacientes em estado crítico, àqueles com COVID-19 moderada as taxas eram menores (LIU *et al* 2020). Outro estudo realizado por Bonetti e colaboradores (2020), apontou presença de hematúria e proteinúria na maioria dos pacientes infectados. Além disso, a presença de eritrócitos e cilindros foi revelada em cerca de 50% dos pacientes. E estranhamente, ao comparar os exames de pacientes que foram ao óbito com os exames daqueles que receberam alta, o estudo mostrou que não houve grande diferença na maioria dos parâmetros analisados nos exames de urina, mas algumas condições foram ressaltadas. Uma delas foi a presença frequente de cilindros granulosos e células epiteliais tubulares renais na urina dos pacientes que faleceram. E também, o comprometimento renal, observado através das análises de ureia e creatinina, foi encontrado de forma constante em pacientes que foram ao óbito, que apresentavam uma maior taxa anormal destes marcadores renais (entre 75% e 80%). Já os pacientes que tiveram alta apresentavam uma taxa entre 20% e 24% (BONETTI *et al* 2020).

CONCLUSÃO

Como visto, existem muitos estudos a respeito dos mecanismos patológicos da COVID-19 no tecido renal. O dano renal associado à infecção pelo SARS-CoV-2 é resultado de mecanismos complexos e sistêmicos provocados pelo vírus de maneira direta, indireta ou ainda ambos, se fazendo necessário estudos adicionais para esclarecer os efeitos de uma grande inflamação concomitante à resposta imune e liberação de citocinas exacerbadas, e do efeito citopático viral direto no parênquima renal. Portanto, o acometimento renal na COVID-19 tem causa multifatorial.

REFERÊNCIAS

ABAJO, Francisco J de; RODRÍGUEZ-MARTÍN, Sara; LERMA, Victoria; MEJÍA-ABRIL, Gina; AGUILAR, Mónica; GARCÍA-LUQUE, Amelia; LAREDO, Leonor; LAOSA, Olga; A CENTENO-SOTO, Gustavo; GÁLVEZ, Maria Ángeles. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *The Lancet*, [S.L.], v. 395, n. 10238, p. 1705-1714, maio 2020. Elsevier BV.

ABREU, Krasnalhia Livia Soares de; SILVA JUNIOR, Geraldo Bezerra da; MUNIZ, Thalita Diógenes; BARRETO, Adller Gonçalves Costa; LIMA, Rafael Siqueira Athayde; HOLANDA, Marcelo Alcântara; PEREIRA, Eanes Delgado Barros; LIBÓRIO, Alexandre Braga; DAHER, Elizabeth de Francesco. Acute kidney injury in critically ill patients with lung disease: kidney-lung crosstalk. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 130-136, 2013. GN1 Genesis Network.

ANDERSEN, Kristian G.; RAMBAUT, Andrew; LIPKIN, W. Ian; HOLMES, Edward C.; GARRY, Robert F.. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 450-452, 17 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

ARENTZ, Matt; YIM, Eric; KLAFF, Lindy; LOKHANDWALA, Sharukh; RIEDO, Francis X.; CHONG, Maria; LEE, Melissa. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *Jama*, [S.L.], v. 323, n. 16, p. 1612, 28 abr. 2020. American Medical Association (AMA).

BELLOMO, Rinaldo; A KELLUM, John; RONCO, Claudio. Acute kidney injury. *The Lancet*, [S.L.], v. 380, n. 9843, p. 756-766, ago. 2012. Elsevier BV.

BONETTI, Graziella; MANELLI, Filippo; BETTINARDI, Alessandra; BORRELLI, Gianluca; FIORDALISI, Gianfranco; MARINO, Antonio; MENOLFI, Annamaria; SAGGINI, Sara; VOLPI, Roberta; ADAMINI, Riccardo. Urinalysis parameters for predicting severity in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (Cclm)*, [S.L.], v. 58, n. 9, p. 163-165, 2 jun. 2020. Walter de Gruyter GmbH.

BRADLEY, Benjamin T; MAIOLI, Heather; JOHNSTON, Robert; CHAUDHRY, Irfan; FINK, Susan L; XU, Haodong; NAJAFIAN, Behzad; DEUTSCH, Gail; LACY, J Matthew; WILLIAMS, Timothy. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet*, [S.L.], v. 396, n. 10247, p. 320-332, ago. 2020. Elsevier BV.

CERAOLO, Carmine; GIORGI, Federico M.. Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *Journal Of Medical Virology*, [S.L.], v. 92, n. 5, p. 522-528, 19 fev. 2020. Wiley.

CERQUEIRA, Luciana da Costa Nogueira; GARCIA, Karina Rangel da Silva; TRUGILHO, Fernanda Cardoso; PEREIRA, Anderson Wilnes Simas; PEREIRA, Bruno Wilnes Simas; GANDRA, Rafael Messias; KOEPPE, Giselle Barcellos Oliveira. PRINCIPAIS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DA COVID-19: recomendações e perspectivas. *Saúde Coletiva (Barueri)*, [S.L.], n. 54, p. 2633-2638, 6 ago. 2020. MPM Comunicacao.

CHENG, Yichun; LUO, Ran; WANG, Kun; ZHANG, Meng; WANG, Zhixiang; DONG, Lei; LI, Junhua; YAO, Ying; GE, Shuwang; XU, Gang. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*, [S.L.], v. 97, n. 5, p. 829-838, maio 2020. Elsevier BV.

CUMMINGS, Matthew J; BALDWIN, Matthew R; ABRAMS, Darryl; JACOBSON, Samuel D; MEYER, Benjamin J; BALOUGH, Elizabeth M; AARON, Justin G; CLAASSEN, Jan; RABBANI, Leroy e; HASTIE, Jonathan. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *The Lancet*, [S.L.], v. 395, n. 10239, p. 1763-1770, jun. 2020. Elsevier BV.

DEJNIRATTISAI, Wanwisa; ZHOU, Daming; SUPASA, Piyada; LIU, Chang; MENTZER, Alexander J.; GINN, Helen M.; ZHAO, Yuguang; DUYVESTYEN, Helen M.e.; TUEKPRACHON, Aekkachai; NUTALAI, Rungtiwa. Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2. *Cell*, [S.L.], v. 184, n. 11, p. 2939-2954, maio 2021. Elsevier BV.

Diao, B., Wang, C., Wang, R. *et al.* Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun* 12, 2506 (2021).

DURVASULA, Raghu; WELLINGTON, Tracy; MCNAMARA, Elizabeth; WATNICK, Suzanne. COVID-19 and Kidney Failure in the Acute Care Setting: our experience from seattle. *American Journal Of Kidney Diseases*, [S.L.], v. 76, n. 1, p. 4-6, jul. 2020. Elsevier BV.

FISHER, Molly; NEUGARTEN, Joel; BELLIN, Eran; YUNES, Milagros; STAHL, Lindsay; JOHNS, Tanya S.; ABRAMOWITZ, Matthew K.; LEVY, Rebecca; KUMAR, Neelja; MOKRZYCKI, Michele H.. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: a comparison study. *Journal Of The American Society Of Nephrology*, [S.L.], v. 31, n. 9, p. 2145-2157, 15 jul. 2020. American Society of Nephrology (ASN).

Freitas, A. R. R., Giovanetti, M. ., & Alcantara, L. C. J. . (2021). Emerging variants of SARS-CoV-2 and its public health implications. *InterAmerican Journal of Medicine and Health*, 4.

FU, Leiwen; WANG, Bingyi; YUAN, Tanwei; CHEN, Xiaoting; AO, Yunlong; FITZPATRICK, Thomas; LI, Peiyang; ZHOU, Yiguo; LIN, Yi-Fan; DUAN, Qibin. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *Journal Of Infection*, [S.L.], v. 80, n. 6, p. 656-665, jun. 2020. Elsevier BV.

GE, Xing-Yi; LI, Jia-Lu; YANG, Xing-Lou; CHMURA, Aleksei A.; ZHU, Guangjian; EPSTEIN, Jonathan H.; MAZET, Jonna K.; HU, Ben; ZHANG, Wei; PENG, Cheng. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. **Nature**, [S.L.], v. 503, n. 7477, p. 535-538, 30 out. 2013. Springer Science and Business Media LLC.

GUAN, Wei-Jie; NI, Zheng-Yi; HU, Yu; LIANG, Wen-Hua; OU, Chun-Quan; HE, Jian-Xing; LIU, Lei; SHAN, Hong; LEI, Chun-Liang; HUI, David S.C.. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 30 abr. 2020. Massachusetts Medical Society.

HIRSCH, Jamie S.; NG, Jia H.; ROSS, Daniel W.; SHARMA, Purva; SHAH, Hitesh H.; BARNETT, Richard L.; HAZZAN, Azzour D.; FISHBANE, Steven; JHAVERI, Kenar D.; ABATE, Mersema. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*, [S.L.], v. 98, n. 1, p. 209-218, jul. 2020. Elsevier BV.

HOFFMANN, Markus; KLEINE-WEBER, Hannah; PÖHLMANN, Stefan. A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells. *Molecular Cell*, [S.L.], v. 78, n. 4, p. 779-784.5, maio 2020. Elsevier BV.

HU, Ben; ZENG, Lei-Ping; YANG, Xing-Lou; GE, Xing-Yi; ZHANG, Wei; LI, Bei; XIE, Jia-Zheng; SHEN, Xu-Rui; ZHANG, Yun-Zhi; WANG, Ning. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. **Plos Pathogens**, [S.L.], v. 13, n. 11, p. 1006698, 30 nov. 2017. Public Library of Science (PLoS).



<http://ensaios.usf.edu.br>

JAHNKE, Viviane Schmitt; POLONI, José Antonio Tesser; NEVES, Carla Andretta Moreira; PETER, Camila; THOMPSON, Claudia Elizabeth; ROTTA, Liane Nanci. Acute kidney injury associated with rhabdomyolysis in a patient with COVID-19. Brazilian Journal Of Nephrology, [S.L.], v. 44, n. 3, p. 443-446, set. 2022. FapUNIFESP (SciELO).

Jin YH, Cai L, et al., for the Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team, Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res. 2020 Feb 6;7(1):4.

JOSE, Ricardo J; MANUEL, Ari. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. The Lancet Respiratory Medicine, [S.L.], v. 8, n. 6, p. 46-47, jun. 2020. Elsevier BV.

KADDOURAH, Ahmad; BASU, Rajit K.; BAGSHAW, Sean M.; GOLDSTEIN, Stuart L.. Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. New England Journal Of Medicine, [S.L.], v. 376, n. 1, p. 11-20, 5 jan. 2017. Massachusetts Medical Society.

KELLUM, John A.; NADIM, Mitra K.; FORNI, Lui G.. Sepsis-associated acute kidney injury: is covid-19 different?. Kidney International, [S.L.], v. 98, n. 6, p. 1370-1372, dez. 2020. Elsevier BV.

KISSLING, Sébastien; ROTMAN, Samuel; GERBER, Christel; HALFON, Matthieu; LAMOTH, Frédéric; COMTE, Denis; LHOPITALIER, Loïc; SADALLAH, Salima; FAKHOURI, Fadi. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. Kidney International, [S.L.], v. 98, n. 1, p. 228-231, jul. 2020. Elsevier BV.

LAM, Tommy Tsan-Yuk; JIA, Na; ZHANG, Ya-Wei; SHUM, Marcus Ho-Hin; JIANG, Jia-Fu; ZHU, Hua-Chen; TONG, Yi-Gang; SHI, Yong-Xia; NI, Xue-Bing; LIAO, Yun-Shi. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. **Nature**, [S.L.], v. 583, n. 7815, p. 282-285, 26 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

LIU, Rui; MA, Qingfeng; HAN, Huan; SU, Hanwen; LIU, Fang; WU, Kailang; WANG, Wei; ZHU, Chengliang. The value of urine biochemical parameters in the prediction of the severity of coronavirus disease 2019. Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (Cclm), [S.L.], v. 58, n. 7, p. 1121-1124, 14 abr. 2020. Walter de Gruyter GmbH.

MAGALHÃES SC, LIMA LCR, BRITO LC, ASSUMPCÃO CO. Rabdomiólise induzida pelo exercício de força: revisão e análise dos principais relatos dos últimos 25 anos. R. bras. Ci. e Mov 2018;26(1):189-199.

MEDHI, Bikash; PRAJAPAT, Manisha; SARMA, Phulen; SHEKHAR, Nishant; AVTI, Pramod; SINHA, Shweta; KAUR, Hardeep; KUMAR, Subodh; BHATTACHARYYA, Anusuya; KUMAR, Harish. Drug for corona virus: a systematic review. Indian Journal Of Pharmacology, [S.L.], v. 52, n. 1, p. 56, 2020. Medknow.



<http://ensaios.usf.edu.br>

Ministério da Saúde. Painel coronavírus. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>, acessado em Set/2022).

Moitinho MS, Belasco AGS, Barbosa DA, Fonseca CD. Acute Kidney Injury by SARS-CoV-2 virus in patients with COVID-19: an integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2020;73(Suppl 2):e20200354.

Mukherjee A, Ghosh R, Aftab G. Rhabdomyolysis in a Patient With Coronavirus Disease 2019. *Cureus.* 2020 Jul 1;12(7):e8956.

NADIM, Mitra K.; FORNI, Lui G.; MEHTA, Ravindra L.; CONNOR, Michael J.; LIU, Kathleen D.; OSTERMANN, Marlies; RIMMELÉ, Thomas; ZARBOCK, Alexander; BELL, Samira; BIHORAC, Azra. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th acute disease quality initiative (adqi) workgroup. *Nature Reviews Nephrology*, [S.L.], v. 16, n. 12, p. 747-764, 15 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

NASR, Samih H.; KOPP, Jeffrey B.. COVID-19–Associated Collapsing Glomerulopathy: an emerging entity. *Kidney International Reports*, [S.L.], v. 5, n. 6, p. 759-761, jun. 2020. Elsevier BV.

NG, Jia H.; BIJOL, Vanesa; SPARKS, Matthew A.; SISE, Meghan E.; IZZEDINE, Hassane; JHAVERI, Kenar D.. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Advances In Chronic Kidney Disease*, [S.L.], v. 27, n. 5, p. 365-376, set. 2020. Elsevier BV.

NG, Jun Jie; LUO, Yang; PHUA, Kaiyi; CHOONG, Andrew M.T.L.. Acute kidney injury in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Journal Of Infection*, [S.L.], v. 81, n. 4, p. 647-679, out. 2020. Elsevier BV.

Organização Mundial da Saúde. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Disponível em: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)), Fev 28 2020. Acesso em Out/ 2022.

Organização Mundial da Saúde. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>. Acesso em Set/2022.

PECLY, Inah Maria D.; AZEVEDO, Rafael B.; MUXFELDT, Elizabeth S.; BOTELHO, Bruna G.; ALBUQUERQUE, Gabriela G.; DINIZ, Pedro Henrique P.; SILVA, Rodrigo; RODRIGUES, Cibele I. S.. A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results. *Brazilian Journal Of Nephrology*, [S.L.], v. 43, n. 4, p. 551-571, dez. 2021. FapUNIFESP (SciELO).

PEI, Guangchang; ZHANG, Zhiguo; PENG, Jing; LIU, Liu; ZHANG, Chunxiu; YU, Chong; MA, Zufu; HUANG, Yi; LIU, Wei; YAO, Ying. Renal Involvement and Early Prognosis in



Patients with COVID-19 Pneumonia. *Journal Of The American Society Of Nephrology*, [S.L.], v. 31, n. 6, p. 1157-1165, 28 abr. 2020. American Society of Nephrology (ASN).

RICHARDSON, Safiya; HIRSCH, Jamie S.; NARASIMHAN, Mangala; CRAWFORD, James M.; MCGINN, Thomas; DAVIDSON, Karina W.; BARNABY, Douglas P.; BECKER, Lance B.; CHELICO, John D.; COHEN, Stuart L.. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama*, [S.L.], v. 323, n. 20, p. 2052, 26 maio 2020. American Medical Association (AMA).

RONCO, Claudio; REIS, Thiago. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nature Reviews Nephrology*, [S.L.], v. 16, n. 6, p. 308-310, 9 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

RUAN, Qiurong; YANG, Kun; WANG, Wenxia; JIANG, Lingyu; SONG, Jianxin. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*, [S.L.], v. 46, n. 5, p. 846-848, 3 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

SABINO, Amelia Rodrigues Pereira; TEIXEIRA, Vicente de Paulo Castro; NISHIDA, Sonia Kiyomi; SASS, Nelson; MANSUR, Juliana Busato; KIRSZTAJN, Gianna Mastroianni. Detection of podocyturia in patients with lupus nephritis. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, [S.L.], v. 35, n. 4, p. 252-258, 2013. FapUNIFESP (SciELO).

SHARMA, Purva; UPPAL, Nupur N.; WANCHOO, Rimda; SHAH, Hitesh H.; YANG, Yihe; PARIKH, Rushang; KHANIN, Yuriy; MADIREDDY, Varun; LARSEN, Christopher P.; JHAVERI, Kenar D.. COVID-19–Associated Kidney Injury: a case series of kidney biopsy findings. *Journal Of The American Society Of Nephrology*, [S.L.], v. 31, n. 9, p. 1948-1958, 13 jul. 2020. American Society of Nephrology (ASN).

SONG, Wenfei; GUI, Miao; WANG, Xinquan; XIANG, Ye. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *Plos Pathogens*, [S.L.], v. 14, n. 8, p. 1007236, 13 ago. 2018. Public Library of Science (PLOS).

SU, Hua; YANG, Ming; WAN, Cheng; YI, Li-Xia; TANG, Fang; ZHU, Hong-Yan; YI, Fan; YANG, Hai-Chun; FOGO, Agnes B.; NIE, Xiu. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*, [S.L.], v. 98, n. 1, p. 219-227, jul. 2020. Elsevier BV.

Suwanwongse K, Shabarek N. Rhabdomyolysis as a Presentation of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Cureus*. 2020 Apr 6;12(4):e7561.

TAY, Matthew Zirui; POH, Chek Meng; RÉNIA, Laurent; MACARY, Paul A.; NG, Lisa F. P.. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology*, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 363-374, 28 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC



THAKKAR, Jyotsana; CHAND, Sudham; ABOODI, Michael S.; GONE, Anirudh R.; ALAHIRI, Emad; SCHECTER, David E.; GRAND, David; SHARMA, Deep; ABRAMOWITZ, Matthew K.; ROSS, Michael J.. Characteristics, Outcomes and 60-Day Hospital Mortality of ICU Patients with COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Kidney360*, [S.L.], v. 1, n. 12, p. 1339-1344, 2 out. 2020. American Society of Nephrology (ASN).

VILLA, Gianluca; RICCI, Zaccaria; RONCO, Claudio. Renal Replacement Therapy. *Critical Care Clinics*, [S.L.], v. 31, n. 4, p. 839-848, out. 2015. Elsevier BV.

WAHRHAFTIG, Katia de Macedo; CORREIA, Luis Cláudio Lemos; SOUZA, Carlos Alfredo Marcílio de. RIFLE Classification: prospective analysis of the association with mortality in critical ill patients. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 369-377, 2012. FapUNIFESP (SciELO).

WALLS, Alexandra C.; PINTO, Dora; PARK, Young-Jun; BELTRAMELLO, Martina; TORTORICI, M. Alejandra; BIANCHI, Siro; JACONI, Stefano; CULAP, Katja; ZATTA, Fabrizia; MARCO, Anna de. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature*, [S.L.], v. 583, n. 7815, p. 290-295, 18 maio 2020. Springer Science and Business Media LLC.

Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020 Mar 17;94(7):e00127-20.

Wang X, Ding YQ. [From SARS to COVID-19: pathogens, receptor, pathogenesis and principles of the treatment]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020 Jun 8;49(6):647-652. Chinese

WANG, Dawei; HU, Bo; HU, Chang; ZHU, Fangfang; LIU, Xing; ZHANG, Jing; WANG, Binbin; XIANG, Hui; CHENG, Zhenshun; XIONG, Yong. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, [S.L.], v. 323, n. 11, p. 1061, 17 mar. 2020. American Medical Association (AMA).

WANG, Huihui; LI, Xuemei; LI, Tao; ZHANG, Shubing; WANG, Lianzi; WU, Xian; LIU, Jiaqing. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. ***European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious Diseases***, [S.L.], v. 39, n. 9, p. 1629-1635, 24 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

WEI, Wycliffe E.; LI, Zongbin; CHIEW, Calvin J.; YONG, Sarah E.; TOH, Matthias P.; LEE, Vernon J.. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 — Singapore, January 23–March 16, 2020. *Mmwr. Morbidity And Mortality Weekly Report*, [S.L.], v. 69, n. 14, p. 411-415, 10 abr. 2020. Centers for Disease Control MMWR Office.

WU, Chaomin; CHEN, Xiaoyan; CAI, Yanping; XIA, Jia'an; ZHOU, Xing; XU, Sha; HUANG, Hanping; ZHANG, Li; ZHOU, Xia; DU, Chunling. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *Jama Internal Medicine*, [S.L.], v. 180, n. 7, p. 934, 1 jul. 2020. American Medical Association (AMA).

WU, Fan; ZHAO, Su; YU, Bin; CHEN, Yan-Mei; WANG, Wen; SONG, Zhi-Gang; HU, Yi; TAO, Zhao-Wu; TIAN, Jun-Hua; PEI, Yuan-Yuan. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, [S.L.], v. 579, n. 7798, p. 265-269, 3 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

XIE, Jianfeng; TONG, Zhaohui; GUAN, Xiangdong; DU, Bin; QIU, Haibo; SLUTSKY, Arthur S.. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Medicine*, [S.L.], v. 46, n. 5, p. 837-840, 2 mar. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

Yang L, Wu Z, Ren X, Yang F, He G, Zhang J, Dong J, Sun L, Zhu Y, Du J, Zhang S, Jin Q. Novel SARS-like betacoronaviruses in bats, China, 2011. *Emerg Infect Dis*. 2013 Jun;19(6):989-91.

YANG, Xiaobo; YU, Yuan; XU, Jiqian; SHU, Huaqing; XIA, Jia'An; LIU, Hong; WU, Yongran; ZHANG, Lu; YU, Zhui; FANG, Minghao. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, [S.L.], v. 8, n. 5, p. 475-481, maio 2020. Elsevier BV.

YE, Qing; WANG, Bili; MAO, Jianhua. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal Of Infection*, [S.L.], v. 80, n. 6, p. 607-613, jun. 2020. Elsevier BV.

ZHANG, Yong-Zhen; HOLMES, Edward C.. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. **Cell**, [S.L.], v. 181, n. 2, p. 223-227, abr. 2020. Elsevier BV.

ZHOU, Peng; YANG, Xing-Lou; WANG, Xian-Guang; HU, Ben; ZHANG, Lei; ZHANG, Wei; SI, Hao-Rui; ZHU, Yan; LI, Bei; HUANG, Chao-Lin. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, [S.L.], v. 579, n. 7798, p. 270-273, 3 fev. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

ZHU, Na; ZHANG, Dingyu; WANG, Wenling; LI, Xingwang; YANG, Bo; SONG, Jingdong; ZHAO, Xiang; HUANG, Baoying; SHI, Weifeng; LU, Roujian. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 382, n. 8, p. 727-733, 20 fev. 2020. Massachusetts Medical Society.

ALVES, Cláudia Maria Pereira; BARROS, Marcella da Costa; FIGUEIREDO, Paulo Victor Tenório. Diferentes abordagens na detecção da disfunção renal aguda em pacientes graves. *Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, São Paulo, v. 3, n. 10, p. 183-188, fev. 2012.