

Uma revisão da Covid-19 e lesão renal aguda: da fisiopatologia aos resultados clínicos

A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results

Autores

Inah Maria D. Pecly¹ 
 Rafael B. Azevedo¹ 
 Elizabeth S. Muxfeldt^{1,2} 
 Bruna G. Botelho¹ 
 Gabriela G. Albuquerque¹ 
 Pedro Henrique P. Diniz¹ 
 Rodrigo Silva¹ 
 Cibele I. S. Rodrigues³ 

¹Universidade Estácio de Sá, Curso de Medicina, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 17/09/2020.

Data de aprovação: 16/03/2021.

Correspondência para:

Elizabeth S. Muxfeldt.
 E-mail: bethmux@globo.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0204>

RESUMO

A lesão renal aguda (LRA) em pacientes hospitalizados com COVID-19 está associada a maior mortalidade e um pior prognóstico. No entanto, a maioria dos pacientes com COVID-19 tem sintomas leves e cerca de 5% podem desenvolver sintomas mais graves e envolver hipovolemia e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. Em uma perspectiva fisiopatológica, a infecção grave por SARS-CoV-2 é caracterizada por numerosas vias dependentes desencadeadas por hipercitocinemia, especialmente IL-6 e TNF-alfa, levando à inflamação sistêmica, hipercoagulabilidade e disfunção de múltiplos órgãos. A endotelite sistêmica e o tropismo viral direto às células tubulares proximais renais e podócitos são mecanismos fisiopatológicos importantes que levam à lesão renal em pacientes com infecção mais crítica, com uma apresentação clínica que varia de proteinúria e/ou hematuria glomerular a LRA fulminante, exigindo terapias renais substitutivas. Glomerulonefrite, rabdomiólise e drogas nefrotóxicas também estão associadas a danos renais em pacientes com COVID-19. Assim, a LRA e a proteinúria são fatores de risco independentes para mortalidade em pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Fornecemos uma revisão abrangente da literatura, enfatizando o impacto do envolvimento renal agudo no prognóstico evolutivo e na mortalidade de pacientes com COVID-19.

Descritores: Infecção por Coronavírus; Lesão Renal Aguda; Citocinas; Mediadores de Inflamação; Revisão; Mortalidade; Morbidade.

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) in hospitalized patients with COVID-19 is associated with higher mortality and a worse prognosis. Nevertheless, most patients with COVID-19 have mild symptoms, and about 5% can develop more severe symptoms and involve hypovolemia and multiple organ dysfunction syndrome. In a pathophysiological perspective, severe SARS-CoV-2 infection is characterized by numerous dependent pathways triggered by hypercytokinemia, especially IL-6 and TNF-alpha, leading to systemic inflammation, hypercoagulability, and multiple organ dysfunction. Systemic endotheliitis and direct viral tropism to proximal renal tubular cells and podocytes are important pathophysiological mechanisms leading to kidney injury in patients with more critical infection, with a clinical presentation ranging from proteinuria and/or glomerular hematuria to fulminant AKI requiring renal replacement therapies. Glomerulonephritis, rhabdomyolysis, and nephrotoxic drugs are also associated with kidney damage in patients with COVID-19. Thus, AKI and proteinuria are independent risk factors for mortality in patients with SARS-CoV-2 infection. We provide a comprehensive review of the literature emphasizing the impact of acute kidney involvement in the evolutive prognosis and mortality of patients with COVID-19.

Keywords: Coronavirus Infection; Acute Kidney Injury; Cytokines; Inflammation Mediators; Review; Mortality; Morbidity.



INTRODUÇÃO

O advento do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) em Wuhan, China, e a disseminação global da doença causada pelo vírus, COVID-19, impõem desafios aos sistemas de saúde em todo o mundo. Até meados de novembro de 2020, havia mais de 58.900.000 casos confirmados em todo o mundo e quase 1.400.000 pessoas falecidas devido à doença¹. No Brasil, mais de 6.000.000 de casos e 169.000 óbitos foram confirmados até novembro de 2020².

O espectro clínico da doença varia de sintomas típicos e atípicos de infecção do trato respiratório superior a complicações mais graves, como pneumonia e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), que geralmente requer cuidados intensivos. Outras complicações incluem insuficiência cardíaca, choque circulatório e lesão renal aguda (LRA)³. Do ponto de vista fisiopatológico, os autores levantam a hipótese de que a COVID-19 crítica está associada à desregulação imunológica, tempestade de citocinas e inflamação sistêmica. Assim, além do dano viral direto aos tecidos, o envolvimento de órgãos na COVID-19, como lesão renal, pode ser secundário à inflamação, disfunção endotelial e hipercoagulabilidade⁴.

Comorbidades como hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias e doença pulmonar obstrutiva crônica parecem ser preditores independentes de maior mortalidade intra-hospitalar em pacientes com COVID-19⁵⁻⁷. Além disso, há evidências crescentes de que pacientes com doença renal crônica (DRC) têm maior risco de desenvolver formas graves de COVID-19 e maior mortalidade, aumentando a preocupação com este grupo de pacientes⁸⁻¹⁴. As peculiaridades clínicas, evolução e prognóstico de pacientes com DRC e COVID-19 não serão discutidos neste artigo. Entretanto, a avaliação da DRC e outras comorbidades como fatores de risco potenciais para a LRA induzida pela COVID-19 é vital para caracterizar o perfil clínico de pacientes que desenvolvem lesão renal durante o curso da infecção por SARS-CoV-2.

Com relação às complicações renais em pacientes com COVID-19, um estudo de caso retrospectivo inicial da China relatou uma incidência de LRA de cerca de 13,1%, levantando preocupações iniciais quanto ao envolvimento renal associado à infecção por COVID-19¹⁵. Portanto, esclarecer os mecanismos fisiopatológicos da lesão renal por SARS-CoV-2 por

meio de biópsias renais é imperativo para definir com maior precisão o espectro de distúrbios renais associados à COVID-19^{16,17}.

Com base nas evidências crescentes que correlacionam a LRA com a infecção por SARS-CoV-2 e no histórico previamente citado, os autores postulam as seguintes hipóteses: (1) A LRA induzida pela infecção por SARS-CoV-2 é possivelmente multifatorial, associada à agressão viral direta ao parênquima renal e à hiperinflamação induzida pela COVID-19, sendo imperativo elucidar o equilíbrio entre a citotoxicidade viral direta e a inflamação sistêmica. (2) Devido à associação teorizada com hiperatividade imunológica e tempestade de citocinas, a LRA pode ser mais prevalente em pacientes com doenças mais graves e SARA, correlacionando-se com uma maior necessidade de cuidados intensivos e ventilação mecânica. (3) A LRA está possivelmente associada a maior mortalidade e um pior prognóstico em pacientes com COVID-19. Além disso, é vital avaliar a associação entre o grau de lesão renal, a recuperação potencial da função renal após a resolução da infecção e o desenvolvimento de sequelas renais pós-COVID-19.

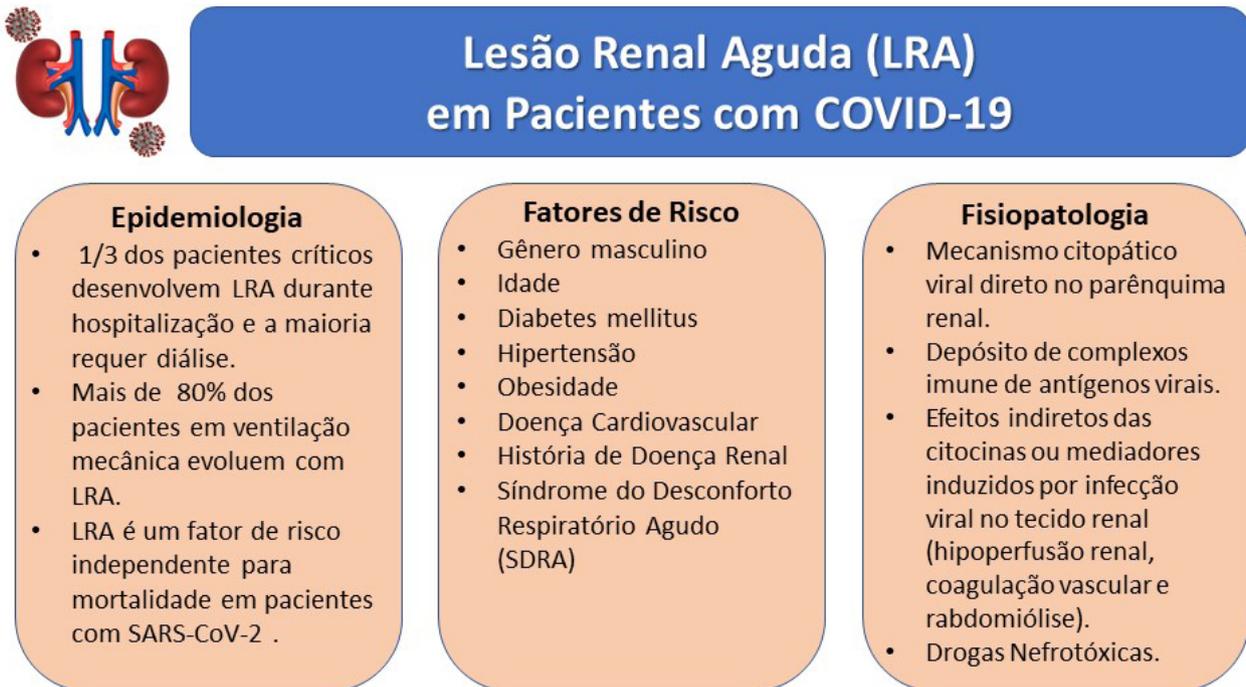
Considerando a morbimortalidade significativa apresentada pela ocorrência da COVID-19 evoluindo com LRA, a presente revisão tem como objetivo agregar as evidências mais recentes sobre LRA em pacientes com COVID-19 (Figura 1).

METODOLOGIA

Entre abril e novembro de 2020, foi realizada uma revisão completa do escopo da literatura com base no banco de dados bibliográfico eletrônico PubMed, usando os seguintes termos Mesh: “Renal”, “Rim”, “Lesão renal aguda”, e “COVID-19”, com adoção de estratégia PICO e classificação do nível de evidência.

A questão orientadora para a construção da revisão foi: quais são as evidências científicas mais recentes relativas à LRA em pacientes gravemente enfermos e hospitalizados com COVID-19. Os autores incluíram estudos prospectivos, estudos retrospectivos, meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e diretrizes clínicas sobre LRA e COVID-19. Artigos não relacionados ao tema central foram excluídos da revisão. Os artigos que não estavam em inglês também foram excluídos. Após a exclusão, 83 artigos foram selecionados para a construção do presente artigo e foram citados diretamente ou por referência cruzada na revisão ora exposta.

Figura 1. Lesão renal aguda em pacientes com COVID-19. Breve resumo dos pontos-chave referentes ao desenvolvimento de LRA em pacientes com COVID-19.



Mensagens-chave

- LRA está associada com pior prognóstico e alta mortalidade nos pacientes com COVID-19.
- Comprometimento respiratório mais severo está associado com pior evolução da LRA.
- O achado histopatológico mais comum nas biópsias renais dos pacientes com LRA e COVID-19 é a Necrose Tubular Aguda.

Na ausência de tratamentos anti-SARS-CoV-2 específicos, não discutiremos o manejo com cuidados de apoio e o uso de terapias extracorpóreas renais para pacientes criticamente enfermos com evidência de envolvimento renal.

DISCUSSÃO INTEGRADA

COVID-19 E PATOLOGIA DA LRA

FISIOPATOLOGIA (TABELA 1)

Presume-se que o desenvolvimento de LRA devido à COVID-19 seja decorrente de um estado hiperinflamatório, desencadeado por infecção viral, possivelmente associado ao mecanismo citopático viral¹⁸.

O SARS-CoV-2, especialmente quando causa doenças graves, induz inflamação sistêmica, hipercitocinemia e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos^{19,20}. A desregulação imunológica e a consequente hiperatividade inflamatória promovem

uma tempestade de citocinas, predominantemente por IL-6, IL-2 e TNF-alfa, resultando em disfunção endotelial sistêmica e um estado de hipercoagulabilidade^{20,21}.

Portanto, em pacientes com inflamação sistêmica e hipercitocinemia, esses mecanismos fisiopatológicos podem resultar em LRA principalmente devido à depleção do volume intravascular, hipotensão e consequente hipoperfusão renal, resultando em LRA pré-renal, ou mesmo necrose tubular aguda (NTA)²². A tempestade de citocinas pode estar intimamente relacionada a danos alveolares e tubulares em pacientes com SARA, caracterizando um *crossstalk* pulmão-rim²².

Em uma coorte de 41 pacientes hospitalizados, Huang et al. (2020)²³ encontraram uma alta prevalência de SARA (27%) e LRA (7%), relatando que pacientes críticos hospitalizados em unidades de terapia intensiva (UTI) apresentaram concentrações mais elevadas de IL-10, mas concentrações semelhantes de IL-6 quando comparados a pacientes sem cuidados intensivos. Autores afirmam que o dano

TABELA 1 RESUMO DOS PRINCIPAIS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES COM COVID-19

Origem da Lesão Renal	Mecanismo Fisiopatológico
Efeito Citopático Viral	A forte associação entre SARS-CoV-2 e SRAA sugere uma agressão viral direta contra o parênquima renal, culminando em lesão renal. O SARS-CoV-2 através da proteína de superfície Spike (S) pode se ligar à ECA-2, expressa no tecido renal, facilitando a entrada viral e a lesão direta ao parênquima renal. A ECA-2 é expressa principalmente na borda em escova da membrana apical de células tubulares proximais e podócitos. Os primeiros estudos de autópsias de tecidos renais post-mortem revelaram através de microscopia eletrônica a presença de possíveis partículas virais esféricas no epitélio tubular e podócitos, sugerindo que o tropismo viral do SARS-CoV-2 pode afetar diretamente o rim. No entanto, dados mais robustos de estudos de autópsia recentes não foram capazes de detectar partículas virais em imunohistoquímica e hibridização <i>in situ</i> , tornando controversa a hipótese de replicação viral no parênquima renal.
SARA	Estudos enfatizam um eixo patológico entre LRA e SARA. Apesar da fisiopatologia pouco clara, os autores levantam a hipótese de ventilação mecânica, hipoxemia e inflamação sistêmica como principais mecanismos. A ventilação de alta pressão pode não apenas causar lesão pulmonar, mas também inflamação sistêmica e disfunção orgânica devido à síndrome de liberação de citocinas. Além disso, valores mais elevados de PEEP estão associados à hipercitocinemia e à LRA. A ventilação com pressão positiva pode diminuir a pré-carga cardíaca e induzir hipoperfusão renal. No contexto de SARA, a hipóxia e a hipercapnia também estão associadas à inflamação levando à LRA, o que pode aumentar a inflamação levando a apoptose das células alveolares e ao aumento da permeabilidade vascular, diminuindo a função pulmonar e caracterizando um eixo patológico SARA-LRA.
Tempestade de Citocinas/ Inflamação	A infecção por SARS-CoV-2, principalmente em formas graves, está associada à hiperatividade imunológica, hipercitocinemia e inflamação sistêmica. A inflamação sistêmica está associada à endotelite de múltiplos órgãos. Portanto, a endotelite que leva à disfunção endotelial e à ativação do complemento causa hipercoagulabilidade, microangiopatia, alteração do fluxo sanguíneo renal, hipoperfusão, isquemia e lesão renal. Assim, a hipercitocinemia associada à COVID-19 pode levar a um grave comprometimento da microcirculação renal. Além disso, autores também postulam que a lesão renal induzida por SARS-CoV-2 também pode estar indiretamente associada a mecanismos imunológicos desencadeados por dano celular renal viral, uma vez que citocinas inflamatórias originadas a partir de macrófagos e mecanismos mediados por complemento da lesão celular renal citopática viral podem agravar a lesão tubular e intersticial. Tempestade de citocinas e desregulação imunológica provocam lesão renal mediada por imunidade. A expressão do gene APOL1 pode possivelmente desempenhar um papel importante na patogênese da LRA devido à sua importante associação com inflamação e infecção viral.
Miocárdio/ Insuficiência Cardíaca Aguda/ Estado Hemodinâmico	Estudos também estão descrevendo o tropismo viral do SARS-CoV-2 para receptores da ECA-2 presentes no miocárdio, causando grande depressão da função sistólica do ventrículo esquerdo e consequente comprometimento hemodinâmico que pode levar à hipoperfusão renal e LRA. Além disso, a disfunção ventricular direita secundária ao TEP ou hipertensão pulmonar associada à hipóxia e/ou hipercapnia também pode causar instabilidade hemodinâmica em pacientes com COVID-19. A depleção de volume e a reposição inadequada de volume associada à hipoperfusão renal podem agravar a lesão renal.
Rabdomiólise	Estudos histopatológicos têm demonstrado a rabdomiólise com evidências histológicas em pacientes com COVID-19. A rabdomiólise está associada à liberação maciça de mioglobina na circulação sistêmica, com mioglobinúria, formação de cilindro e deposição de ferro nas células tubulares proximais, causando obstrução intratubular. A toxicidade direta nas células tubulares renais causa necrose tubular aguda.

Abreviações: SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; LRA, lesão renal aguda; SARA, síndrome da angústia respiratória aguda; PEEP, pressão positiva expiratória final.

do epitélio tubular renal gera uma maior expressão de IL-6, enfatizando que o aumento dos níveis séricos deste biomarcador inflamatório se correlaciona com o aumento da permeabilidade alveolar e inflamação. Além disso, a SARA pode resultar em hipóxia da medula renal, aumentando a lesão tubular^{23,24}.

Estudos enfatizam uma forte relação entre o SARS-CoV-2 e o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)²⁵, estabelecendo que o SARS-CoV-2, através da proteína de superfície spike (S), tem a capacidade de se ligar à enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2), facilitando a entrada e replicação viral em

diversos tecidos, tais como o parênquima renal. A fixação viral aos receptores celulares do hospedeiro permite a ativação e clivagem da proteína S através de proteases codificadas pelo gene da protease transmembrana, serina 2 (TMPRSS2, do inglês transmembrane protease serine 2), permitindo a fusão entre as membranas viral e hospedeira. Assim, a expressão de ECA-2 e TMPRSS2 é crucial para a invasão viral da célula hospedeira²⁶⁻²⁸.

Kissling et al. (2020)¹⁶, em um estudo de análise sequencial de mRNA de células renais, identificaram uma maior coexpressão de ECA-2 e TMPRSS em células tubulares renais proximais e podócitos. A podocitopatia viral e seus efeitos em túbulos renais proximais podem possivelmente resultar em LRA intrínseca em pacientes com COVID-19²⁹. Apesar dos relatos atuais indicarem a lesão renal tubular como a forma mais prevalente de envolvimento renal na COVID-19, alguns estudos destacam a glomerulopatia colapsante (GC) como outra possível manifestação renal. Autores sugerem que um efeito viral tóxico direto sobre os podócitos e/ou lesão de citocinas a podócitos induzida por vírus são mecanismos fisiopatológicos chave para o desenvolvimento de GC na COVID-19. Além disso, a suscetibilidade genética, particularmente a presença de genótipos de alto risco do *APOL1*, pode desempenhar um papel importante na patogênese da GC em pacientes com infecção por SARS-CoV-2, especialmente entre indivíduos afrodescendentes. A expressão do gene *APOL 1* pode ser regulada positivamente por infecções virais e doenças inflamatórias, o que ativa o receptor-3 do tipo Toll e aciona as vias de lesão celular, aumentando o dano renal^{16,30}.

Su et al. (2020)¹⁷ relataram achados renais histopatológicos e ultraestruturais de autópsias de 26 pacientes com COVID-19 que foram a óbito por insuficiência respiratória. Através de microscopia eletrônica, foi possível observar partículas virais esféricas, características de SARS-CoV-2, em epitélio tubular proximal e podócitos, associadas ao deslocamento de podócitos da membrana basal glomerular. Estes achados substanciam a hipótese fisiopatológica de que o SARS-CoV-2 pode danificar diretamente células epiteliais tubulares e podócitos, determinando o efeito citopático viral, resultando em LRA e proteinúria¹⁷. Portanto, a proteinúria em pacientes com COVID-19 pode estar associada a este mecanismo citopático viral direto resultando em lesão tubular e redução da reabsorção proteica

no túbulo proximal, ou mesmo derivada de uma origem glomerular, em pacientes que desenvolvem glomerulopatias agudas, como a GC^{16,17,30}.

O tropismo viral do SARS-CoV-2 para receptores da ECA-2 também pode estar associado à lesão miocárdica aguda, causando maior depressão da função sistólica do ventrículo esquerdo e consequente comprometimento hemodinâmico. Assim, o desequilíbrio do eixo entre o coração e o rim, particularmente em pacientes críticos, pode promover déficit inotrópico agudo, causando diminuição do débito cardíaco, subenchimento arterial, instabilidade hemodinâmica e hipoperfusão renal, resultando em baixa taxa de filtração glomerular e consequente LRA pré-renal, caracterizando a síndrome cardiorrenal^{22,31}.

Outro mecanismo possível da LRA é a rabiomiólise, que pode ocorrer como uma apresentação inicial da COVID-19 ou durante qualquer fase da infecção viral. Sua ocorrência se deve ao efeito nefrotóxico da liberação maciça de mioglobina na circulação, com mioglobinúria, formação de cilindros e acúmulo de ferro nas células tubulares proximais, causando obstrução intratubular e NTA³²⁻³⁵.

Autores estão levantando a hipótese de que a LRA na infecção por SARS-CoV-2 está mais associada à inflamação sistêmica, disfunção endotelial e ativação do complemento do que ao efeito citopático viral direto por meio do tropismo da ECA-2. A inflamação sistêmica está associada à endotelite de múltiplos órgãos, que pode levar à hipercoagulabilidade, microangiopatia, hipoperfusão renal e isquemia^{36,37}. No entanto, o papel da disfunção imunológica e da inflamação na patogênese de LRA induzida pela COVID-19 não é completamente compreendido.

Lesão renal indireta por mecanismos imunomediados associada à citotoxicidade viral também é outra hipótese. Curiosamente, Diao et al. (2020)³⁸ evidenciaram através do exame histopatológico uma importante presença de antígenos SARS-CoV-2 no citoplasma de células tubulares, concomitante acúmulo substancial de macrófagos CD68⁺ na região túbulo-intersticial, e deposição de C5b-9 na borda em escova da membrana apical de células epiteliais tubulares. Os autores acentuam que as citocinas inflamatórias originadas de macrófagos e os mecanismos mediados pelo complemento causados pelo dano celular renal citopático viral estão diretamente envolvidos na patogênese de danos renais tubulares e intersticiais em pacientes

com COVID-19^{38,39}. No entanto, não está claro se a lesão renal na COVID-19 é causada por dano viral direto e replicação intracelular ou indiretamente por mecanismos imunes e inflamatórios mediados pela síndrome de liberação de citocinas e citotoxicidade viral, ou mesmo por uma combinação de ambos. Assim, a avaliação histopatológica de biópsias renais de pacientes com COVID-19 e LRA estabelecida é vital para uma definição mais precisa dos principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

HISTOPATOLOGIA (TABELA 2)

Os atuais dados histopatológicos limitados das biópsias renais de pacientes com COVID-19 com insuficiência renal demonstram que a forma mais predominante de lesão renal é a NTA⁴⁰. No entanto, Kudose et al. (2020)⁴¹ em uma análise de 14 amostras de biópsia renal nativas de pacientes com COVID-19 descreveram a glomerulopatia colapsante (35%) e lesão tubular aguda (28%) como as formas mais prevalentes de lesão renal. Além disso, casos isolados de glomerulopatia membranosa, doença por lesão mínima, nefrite anti-GBM e transformação crescêntica de nefrite lúpica também foram descritos⁴¹.

Além disso, Sharma et al. (2020)⁴² avaliaram amostras de biópsia renal de 10 pacientes com COVID-19 e LRA confirmadas, onde graus variáveis de NTA estavam presentes em todas as amostras de biópsia. Além da lesão tubular, também foram observadas microangiopatia trombótica, cilindros de mioglobina disseminados, glomerulonefrite (GN) crescêntica pauci-imune, e glomeruloesclerose segmentar com características de glomerulopatia colapsante curada. O exame ultraestrutural por microscopia eletrônica não revelou evidências de partículas do SARS-CoV-2 nas amostras de biópsia renal⁴². Assim, estes estudos revelam que pacientes com COVID-19 desenvolvem um amplo espectro de doenças glomerulares e tubulares, sugerindo que o principal mecanismo para lesão renal relacionada à COVID-19 é uma resposta imunológica adaptativa exacerbada concomitante com lesão renal mediada por citocinas^{41,42}.

Como já mencionado, estudos atuais postulam que o envolvimento renal na infecção por SARS-CoV-2 está principalmente associado a uma complexa associação de inflamação, isquemia, hipóxia e fatores associados à sepse, em vez de um mecanismo patogênico citopático viral direto³⁶⁻⁴². Golmai et al. (2020)⁴³ em um estudo avaliando biópsias *post mortem* de 12 pacientes com COVID-19 e LRA estágio 2 ou 3 revelaram semelhanças

consideráveis entre LRA induzida pela infecção por COVID-19 e LRA associada à sepse. Todos os pacientes tiveram lesão tubular aguda com NTA focal variando de leve (envolvimento de túbulos isolados) a difusa (50% ou mais de necrose epitelial). Curiosamente, não houve evidência de GN, vasculite, ou microangiopatia trombótica. O exame de microscopia eletrônica não encontrou anormalidades glomerulares significativas, e os ensaios imunohistoquímicos para a proteína do nucleocapsídeo do SARS-CoV-2 foram negativos em todos os 12 pacientes. As biópsias renais não indicaram nenhuma evidência de microtrombos vasculares ou infecção viral direta. Os autores postulam que a LRA associada à COVID-19 está provavelmente relacionada à desregulação inflamatória e à hipercitocinemia, resultando em necrose tubular aguda isquêmica decorrente de infecção sistêmica e hipoperfusão renal⁴³.

Da mesma forma, Santoriello et al. (2020)⁴⁴ avaliando a histopatologia renal de 42 pacientes que foram a óbito por COVID-19 também demonstraram que o achado mais significativo foi a lesão tubular aguda leve com ausência de microangiopatia trombótica difusa ou GN aguda. Além disso, a positividade para o SARS-CoV-2 esteve ausente durante a hibridização *in situ*, corroborando com os resultados apresentados por Golmai et al. (2020)⁴³. Assim, o dano renal associado à infecção por COVID-19 possivelmente resulta de mecanismos complexos desencadeados de maneira direta ou indireta pelo SARS-CoV-2, sendo necessários estudos adicionais para elucidar o equilíbrio entre a inflamação e o efeito citopático viral direto⁴¹⁻⁴⁴.

Resumindo, a LRA em pacientes com COVID-19 tem uma origem multifatorial, como detalhado anteriormente: (a) ação citopática direta do vírus no tecido renal através do receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) para invadir células hospedeiras; (b) deposição de complexos imunes de antígenos virais ou mecanismos efetores imunológicos específicos induzidos por vírus; (c) efeitos indiretos de citocinas ou mediadores induzidos pelo vírus no tecido renal; (d) hipoperfusão renal, coagulação vascular, hipóxia, choque e rabiomiólise; e (e) agressão viral direta e lesão de túbulos renais (Figura 2). A NTA é a forma mais prevalente de lesão renal evidenciada em estudos histopatológicos⁴³⁻⁴⁷.

COVID-19 E LESÃO RENAL AGUDA - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHOS

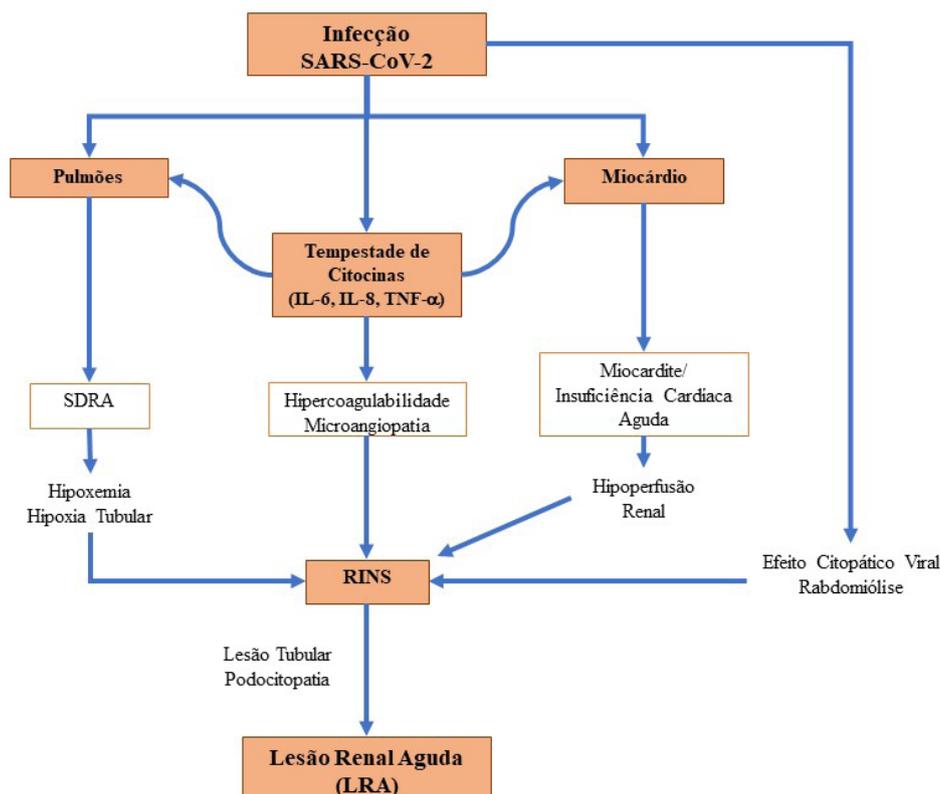
A LRA surge como um fator significativo associado a pior prognóstico em pacientes infectados pelo

TABELA 2 RESUMO DOS PRINCIPAIS ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS RENAIIS EM PACIENTES COM COVID-19

Autor	N	Principais Achados Histopatológicos
Kudose et al. 2020	17	<ul style="list-style-type: none"> • 15 pacientes (88%) desenvolveram LRA. • Glomerulopatia colapsante: 5 pacientes; Doença por lesão mínima: 1 paciente; Glomerulopatia membranosa: 2 pacientes; Transformação crescêntica de nefrite lúpica: 1 paciente; nefrite anti-GBM: 1 paciente; NTA isolada: 4 pacientes. • Microscopia eletrônica: Ausência de vírions definitivos nas células renais. As colorações imunohistoquímicas para proteínas spike e de nucleocapsídeo para o RNA do SARS-CoV-2 não mostraram coloração definitiva. • Os autores destacam que a falta de partículas virais definitivas observada no parênquima renal argumenta contra o tropismo viral direto como o principal mecanismo fisiopatológico para LRA.
Sharma et al. 2020	10	<ul style="list-style-type: none"> • LRA grave exigindo TRS (80%), proteinúria (100%). • Microangiopatia trombótica: 2 pacientes; GN crescêntica pauci-imune: 1 paciente; Glomeruloesclerose global e segmentar: 1 paciente; Cilindros de mioglobina disseminados: 1 paciente. Todos os pacientes apresentaram graus variáveis de NTA. • Microscopia eletrônica: O exame ultraestrutural não mostrou evidências de partículas virais e a coloração imunohistoquímica da biópsia renal para SARS-CoV-2 foi negativa • Os autores concluem que a NTA foi o achado histopatológico mais comum nas biópsias renais de pacientes com COVID-19 estudados. Similar aos achados de Kudose et al., uma vez que não havia evidência de partículas virais de SARS-CoV-2.
Golmai et al. 2020	12	<ul style="list-style-type: none"> • Todos os pacientes apresentaram um diagnóstico patológico de lesão tubular aguda com NTA focal (variando de leve a difusa). Nenhuma evidência histopatológica de GN, vasculite ou microangiopatia trombótica. • Microscopia eletrônica: Nenhum dos casos demonstrou partículas virais similares à morfologia do coronavírus. Os ensaios imunohistoquímicos para a proteína do nucleocapsídeo do SARS-CoV-2 foram negativos em todos os casos. Além disso, a hibridização in situ realizada em quatro casos foi negativa. • Nenhuma das biópsias renais evidenciou efeitos citopáticos virais ou alterações inflamatórias necrotizantes. • Como a ME não detectou partículas virais, os autores levantam a hipótese de que a LRA induzida por COVID-19 está mais predominantemente associada à NTA isquêmica, resultante de inflamação sistêmica e hipoperfusão, assemelhando-se à LRA séptica, do que ao efeito citopático viral.
Santoriello et al. 2020	42	<ul style="list-style-type: none"> • Achado histopatológico predominante: Lesão tubular aguda. • Trombos de fibrina glomerular: 6 pacientes (focal). • Microscopia eletrônica: As partículas virais do SARS-CoV-2 não foram identificadas a nível ultraestrutural. A HIS para RNA do SARS-CoV-2 não foi capaz de identificar positividade definitiva para partículas virais. • Os autores observaram um grau leve de LTA mesmo no cenário de LRA grave. • Os autores concluem que LRA induzida pela COVID-19 está associada a uma etiologia complexa envolvendo isquemia, hipóxia, fatores associados à sepse e nefrotoxicidade.
Xia et al. 2020	81	<ul style="list-style-type: none"> • 41 (50,6%) pacientes desenvolveram LRA. • Achado histopatológico predominante: Lesão tubular aguda. • Todos os pacientes autopsiados evidenciaram diferentes graus de lesão tubular e vacuolização citoplasmática em células epiteliais citoplasmáticas. • Foram observadas cristalizações em células tubulares proximais e cilindros, sugerindo LRA induzida por medicamentos, e as lesões glomerulares não foram notáveis. • Microscopia eletrônica: Foram observadas poucas partículas encerradas em vesículas no citoplasma das células renais epiteliais tubulares proximais. • As partículas virais do SARS-CoV-2 não foram detectadas pela imunohistoquímica. • A lesão endotelial vascular mediada por inflamação e a hiperatividade imune podem desempenhar um papel importante na lesão renal e na doença crítica por COVID-19.

Abreviações: LRA, lesão renal aguda; LTA, lesão tubular aguda; NTA; necrose tubular aguda; ME; microscopia eletrônica; GN; glomerulonefrite.

Figura 2. Fisiopatologia da lesão renal aguda na infecção por SARS-CoV-2. Breve esquematização e resumo dos principais aspectos relativos à fisiopatologia da LRA em pacientes com COVID-19.



SARS-CoV-2. O comprometimento respiratório grave está associado a uma pior progressão de lesão renal e, conseqüentemente, a um pior desfecho clínico^{8,48}. Em uma meta-análise preliminar que incluiu 9 estudos, a incidência de LRA em pacientes hospitalizados com COVID-19 foi de 3%. Entretanto, em pacientes críticos que necessitaram de cuidados em UTI, o nível de incidência aumentou notavelmente para 19%⁴⁹.

Os primeiros relatórios chineses avaliando as características clínicas e os desfechos de pacientes com COVID-19 aludiram a LRA como um desfecho adverso importante, mas com resultados divergentes. Wang et al. (2020)⁵⁰ em um estudo de série de casos descrevendo as características clínicas de 138 pacientes hospitalizados com COVID-19 em Wuhan encontraram uma incidência de LRA de 3,6% e 8,3% em pacientes de UTI. Além disso, Guan et al. (2020)⁵¹ descreveram em 1.099 pacientes com COVID-19 uma incidência total de 0,5 e 2,9% em indivíduos com doenças graves. Por outro lado, um estudo de coorte retrospectivo avaliando as características clínicas de 113 pacientes falecidos com COVID-19 demonstrou uma taxa de LRA de 25%⁵². A análise retrospectiva de 85 pacientes com COVID-19 confirmada por laboratório em Wuhan, de Diao et al.

(2020)³⁸, revelou uma incidência de LRA de 27%, sendo mais predominante em pacientes com idade avançada (≥ 60 anos) (65,22 vs. 24,19%). Nos Estados Unidos, um estudo preliminar de série de casos descrevendo as características clínicas e os desfechos de 21 pacientes gravemente enfermos com COVID-19 na região do Estado de Washington revelou uma incidência de LRA de 19,1%, sustentando os dados de estudos retrospectivos iniciais chineses⁵³. Assim, os primeiros dados sobre o envolvimento renal na COVID-19 descritos em séries de casos iniciais e estudos de coorte retrospectivos levantaram preocupações em nefrologistas e clínicos.

Além disso, Richardson et al. (2020)⁵⁴ em um estudo de série de casos avaliando as características de apresentação, comorbidades e desfechos de 5.700 pacientes hospitalizados com COVID-19 em Nova York, relataram uma incidência de LRA de 22,2% sendo mais predominante em pacientes com idade mais avançada (>65 anos) em comparação com indivíduos mais jovens (35,5% vs. 25,5%). Hirsch et al. (2020)⁵⁵, em outro estudo realizado em Nova York, levantaram preocupações adicionais em intensivistas e nefrologistas quanto ao envolvimento renal na COVID-19. De 5.449 pacientes internados em 13 hospitais da Northwell Health New York entre março e abril de 2020, 1.993

pacientes (36,6%) desenvolveram LRA e 31,0% foram classificados com LRA estágio 3. Além disso, a LRA foi significativamente relacionada à insuficiência respiratória, pois 89,7% dos pacientes em ventilação mecânica desenvolveram LRA com uma taxa de mortalidade hospitalar de 35,0%. Entre os pacientes que não necessitaram de suporte ventilatório, houve uma incidência significativamente menor de LRA (21,7%)⁵⁵. Curiosamente, achados similares foram publicados em um estudo de coorte prospectivo por Cummings et al. (2020)⁵⁶, onde aproximadamente um terço (31,0%) dos pacientes críticos desenvolveram LRA grave e

necessitaram de diálise, expondo, portanto, percentuais de incidência mais elevados do que aqueles descritos anteriormente na literatura médica. Assim, devido à importante associação entre a LRA e a COVID-19 crítica, é imperativo identificar e caracterizar os fatores de risco para o desenvolvimento de LRA, manifestações clínicas e evolução, prognóstico, taxas de mortalidade e fatores de risco para óbito hospitalar entre pacientes com COVID-19 e LRA.

FATORES DE RISCO PARA LRA NA COVID-19 (TABELA 3)

TABELA 3 RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS REFERENTES AOS FATORES DE RISCO PARA LESÃO RENAL AGUDA EM PACIENTES COM COVID-19

Autor	N	Estudo	Idade (anos)	Comorbidades	Principais achados
Nimkar et al. 2020	370	Retrospectivo	71 (59-82)	HT (63,9%) DM (42,5%) DLP (34,9%) DCV (29,9%)	1. Probabilidade de LRA em pacientes hospitalizados com COVID-19 (Análise multivariável): • Raça Afro-Americana (OR 2,01 [95%IC 1,1-3,6], p=0,02); hiperlipidemia (OR 1,8 [1,04-3,01], p=0,03); História de DRC (OR 3,3 [95%IC 1,4-7,9], p=0,08).
Wang et al. 2020	116	Retrospectivo	62 (55-69)	HT (40,5%) DM (17,2%) DAC (10,3%) DC (6,0%)	1. Probabilidade de LRA em pacientes hospitalizados com COVID-19 (Análise multivariável): • Procalcitonina >0,1ng/mL (OR 4,822 [95%IC 1,095-21,228], p=0,037); TFG _e <60mL/min/1,73m ² (OR= 13,451 [95%IC 1,617-111,891], p=0,016).
Hirsch et al.	5.499	Coorte	64 (52-75)	HT (55,7%) DM (33,0%) DAC (11,0%) IC (6,4%)	1. Fatores de risco associados ao desenvolvimento de LRA (Análise multivariável): • Idade (OR 1,03 [95%IC 1,03-1,04], p<0,001); Raça preta (OR 1,23 [95%IC 1,01-1,50], p=0,04); Diabetes (OR 1,76 [95%IC 1,49-2,07], p<0,001); DCV (OR 1,48 [95%IC 1,22-1,80], p<0,001); Ventilação mecânica (OR 10,7 [95%IC 6,81-16,70], p<0,001); Drogas vasoativas (OR 4,53 [95%IC 2,88-7,13], p<0,001).
Fisher et al. 2020	3.345	Retrospectivo	64,4 (DP 16,4)	DM (27,1%) DRC (12,2%)	1. Fatores de risco associados ao desenvolvimento de LRA (Modelo ajustado): • Homem (OR 1,6 [95%IC 1,4-1,8]; Etnia preta não-hispânica (OR 1,7 [95%IC 1,3-2,3]). 1. Modelo Preditivo de LRA Estágio 2 ou 3: • Raça preta (OR 1,8 [95%IC 1,2-2,8]); Sexo masculino (OR 1,4 [95%IC 1,1-1,7]); DM (OR 1,3 [95%IC 1,0-1,7]); Residente em lar de idosos (OR 1,6 [95%IC 1,2-2,1]); Relação neutrófilos/linfócitos (OR 1,5 [95%IC 1,2-1,9]); Níveis de LDH (OR 2,1 [95%IC 1,8-2,5]).
Xia et al. 2020	81	Retrospectivo	66,6 (DP 11,4)	HT (53,1%) DM (23,6%) DAC (21,0%)	1. Fatores de risco associados ao desenvolvimento de LRA • Idade (a cada 10 anos): (HR 1,8 [95%IC 1,2-2,7], p=0,002); IL-6 Sérica (HR 1,8 [95%IC 1,2-2,7], p=0,003).

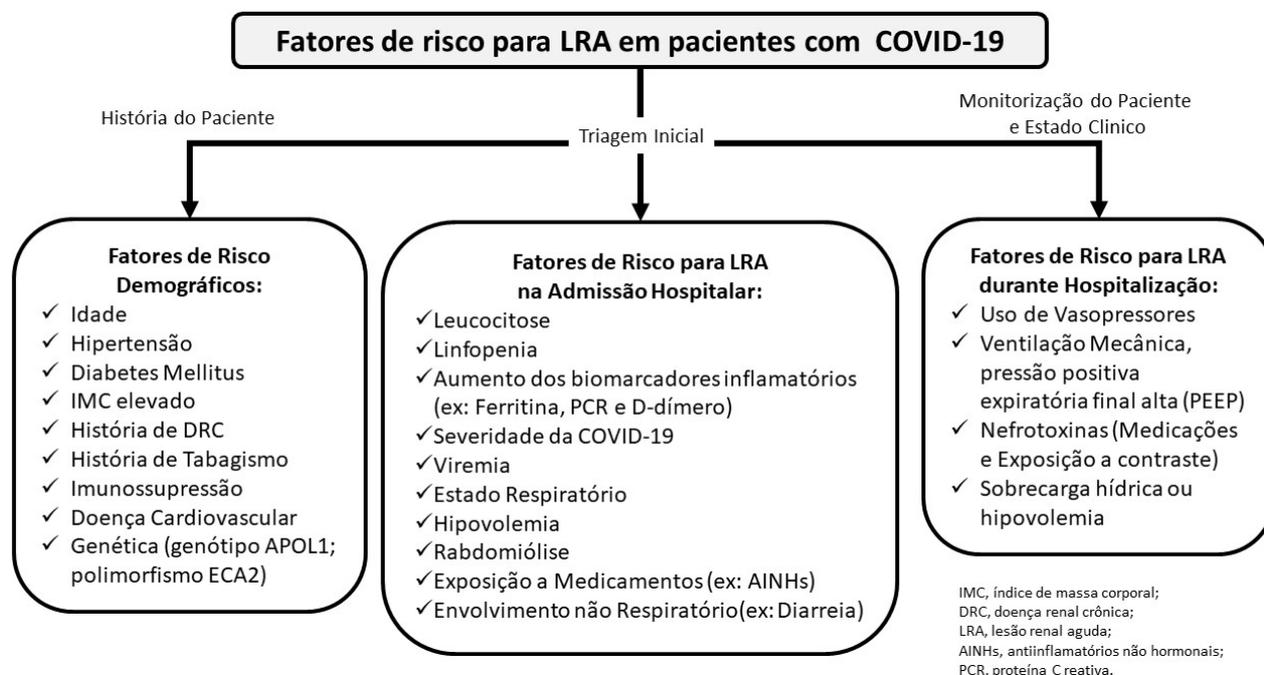
Abreviações: DM, diabetes mellitus; HT, hipertensão arterial; DCV, doença cardiovascular; DAC, doença arterial coronariana; DRC, doença renal crônica; DC, doença cerebrovascular; DLP, dislipidemia; IC, insuficiência cardíaca; LRA, lesão renal aguda; CrS, creatinina sérica.

Compreender o risco de desenvolver LRA, sua associação clínica com SARA, e LRA grave que requer terapias renais substitutivas (TRS) em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 é vital para a estratificação de risco do paciente, o prognóstico e a implementação de medidas preventivas e de proteção renal. Um estudo retrospectivo de série de casos incluindo 370 pacientes hospitalizados com COVID-19 avaliando a incidência e os fatores de risco para o desenvolvimento de LRA em tais pacientes revelou que hipertensão, diabetes, hiperlipidemia e DRC estavam correlacionados com maiores razões de chance de desenvolvimento de LRA durante a hospitalização, após análise univariada. Além disso, a mortalidade foi significativamente maior entre pacientes com LRA em comparação com pacientes sem LRA (58,1 vs. 19,6%)⁵⁷. Outra análise de coorte retrospectiva, incluindo 116 pacientes hospitalizados, demonstrou que o aumento dos biomarcadores inflamatórios, a diminuição da taxa de filtração glomerular, distúrbios de coagulação, o aumento dos marcadores de lesão cardíaca e estresse foram significativamente associados a um risco maior de LRA após análise univariada⁵⁸. Assim, os médicos da linha de frente devem monitorar atentamente a função renal de pacientes com COVID-19 com comorbidades preexistentes e/ou um perfil laboratorial denotando uma doença mais grave devido a um risco aumentado para o desenvolvimento de LRA^{57,58}.

O histórico prévio de DRC parece ser um fator de risco importante para infecção grave por COVID-19 e insuficiência renal aguda. Um estudo observacional em um hospital de cuidado terciário em Milão, Itália, avaliando os fatores de risco de LRA e TRS entre 99 pacientes com COVID-19 em ventilação invasiva, evidenciou que uma proporção significativa de pacientes que necessitavam de TRS tinha DRC preexistente moderada/grave (26,7 vs. 2,9%)⁵⁹. Zhou et al. (2020)⁶⁰ em um estudo de coorte multicêntrico, incluindo 366 pacientes com infecção por COVID-19 confirmada, desenvolveram um nomograma para prever o risco de COVID-19 grave, onde a história prévia de DRC foi um importante preditor da gravidade da doença. Portanto, o histórico prévio de DRC deve ser rastreado durante a triagem de pacientes com COVID-19 confirmada ou suspeita, devido a um risco maior de desenvolvimento de LRA^{59,60}.

Um relatório de consenso do Grupo de Trabalho da 25ª Iniciativa de Qualidade de Doenças Agudas (ADQI, do inglês Acute Disease Quality Initiative) publicado em outubro de 2020 sugeriu que os pacientes devem ser estratificados por risco de LRA com base em comorbidades e dados demográficos anteriores, onde a lógica deve ser separada em três grupos distintos: fatores de risco demográficos, fatores de risco para LRA na admissão, e fatores de risco para LRA durante a internação (Figura 3). Portanto, a estratificação precisa do risco deve orientar os médicos

Figura 3. Fatores de risco para lesão renal aguda em pacientes com COVID-19. Resumo dos fatores de risco para lesão renal aguda na COVID-19 de acordo com o relatório de consenso do grupo de trabalho da 25ª Acute Disease Quality Initiative (ADQI).



da linha de frente para monitorar e implementar estratégias terapêuticas preventivas e/ou precoces a fim de beneficiar pacientes de alto risco^{61,62}.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS EM PACIENTES COM LRA E COVID-19 (TABELA 4)

Fisher et al. (2020)⁶³, em um estudo observacional retrospectivo, avaliaram a incidência de LRA, fatores de risco e desfechos clínicos para 3.345 pacientes com COVID-19 e 1.265 sem COVID-19 hospitalizados em Nova York, em comparação com uma coorte de 9.859 indivíduos hospitalizados um ano antes no

TABELA 4 RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS SOBRE MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS EM PACIENTES COM LESÃO RENAL AGUDA E COVID-19

Autor	N	Estudo	Idade (anos)	Comorbidades	Achados principais
Thakkar et al. 2020	300	Retrospectivo	LRA: 60 (26-97) Sem-LRA: 52 (30-89)	LRA: HT (69%) DM (448%) Sem LRA: HT (54%), DM (30%)	<p>1. Dados laboratoriais de admissão (Sobreviventes x não-sobreviventes): -Creatinina (1,1 vs. 1,3, p=0,041); Hemoglobina (13,0 vs. 13,6, p=0,025).</p> <p>2. Valores de pico laboratoriais: -Creatinina (3,8 vs. 6,2, p=0,007); Fosfato (7,1 vs. 8,3, p=0,050); Lactato (2,6 vs. 3,4, p<0,01); Procalcitonina (2,6 vs. 6,0, p=0,013); PCR (23,4 vs. 33,8, p=0,001).</p> <p>1. Manifestações clínicas (LRA vs. sem-LRA) - Frequência respiratória, respirações/min (22,3 vs. 20,6, p<0,001); oximetria de pulso (91,7 vs. 94,3%, p<0,001).</p> <p>2. Dados laboratoriais iniciais: -WBC (9,3 vs. 7,8, p<0,001); Neutrófilo (7,3 vs. 5,8, p<0,001); relação neutrófilo-linfócito (6,6 vs. 4,7, p<0,001); procalcitonina (0,4 vs. 0,2, p<0,001); fibrinogênio (659,1 vs. 631,8, p=0,002); PCR (13,2 vs. 7,3, p<0,001); D-dímero (2,2 vs. 1,1, p<0,001); LDH (458 vs. 350, p<0,001); Ferritina (911 vs. 610, p<0,001).</p> <p>1. Manifestações clínicas: (LRA vs. sem-LRA) -Temperatura (36,9 vs. 37,0); PA diastólica (125 vs. 124); Frequência cardíaca (87 vs. 87); Frequência respiratória (20 vs. 18); Saturação de oxigênio (96 vs. 96).</p> <p>2. Dados laboratoriais iniciais: -WBC (8,7 vs. 6,9); Linfócito (10,6 vs. 15,5%); Hemoglobina (12,3 vs. 12,8); Plaquetas (207 vs. 221); Creatinina (1,42 vs. 0,8); NUS (31 vs. 13).</p> <p>1. Manifestações clínicas: (LRA vs. sem-LRA)- Dispneia (70,7% vs. 65,0%); Tosse (80,5% vs. 75,0%); Febre (82,9% vs. 95,0%);</p> <p>2. Dados laboratoriais iniciais:- Plaquetas (145,0 vs. 176,5, p=0,03); Linfócitos (0,50 vs. 0,65, p=0,02); CrS (104,0 vs. 65,5, p<0,001); CrS Elevada (5,2 % vs. 7,5%, p<0,001); Cistatina C (1,74 vs. 1,06, p<0,001); NUS (12,5 vs. 7,1, p<0,001); Ácido úrico sérico (289,5 vs. 164,0, p<0,001); IL-6 (100,4 vs. 36,8, p=0,01); PT (17,2 vs. 16,0, p=0,04); INR (1,40 vs. 1,26, p=0,02); NT-proBNP (1902,0 vs. 843,0, p=0,03).</p>
Fisher et al. 2020	3.345	Retrospectivo	64,4 (DP 16,4)	DM (27,1%) DRC (12,2%)	
Chan et al. 2020	3.993	Retrospectivo	64 (56-78)	HT (38%) DM (26%) DRC (11%) ICC (10%)	
Xia et al. 2020	3.345	Retrospectivo	66,6 (±11,4)	HT (53,1%) DM (23,5%) DAC (21,0%) DC (13,6%)	

Abreviações: DM, diabetes mellitus; HT, hipertensão arterial; DCV, doença cardiovascular; DAC, doença arterial coronariana; DRC, doença renal crônica; DC, doença cerebrovascular; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; PCR, proteína C reativa; CrS, creatinina sérica; LRA, lesão renal aguda.

mesmo sistema de saúde. Os desfechos primários e secundários do estudo foram LRA e TRS incidentes ou mortalidade, respectivamente. A incidência de LRA foi maior em pacientes com COVID-19 confirmada em comparação com pacientes negativos para COVID-19, que foram hospitalizados durante a pandemia, e com o controle da coorte passada (56,0 vs. 37,2 vs. 25,1%). Considerando os 1.903 pacientes com COVID-19 e LRA, 942 (49,5%) foram classificados como LRA estágio 1, 387 (20,3%) LRA estágio 2, 574 (30,2%) LRA estágio 3 e 28,5% dos pacientes com LRA estágio 3 necessitaram de TRS⁶³.

Do ponto de vista clínico, na admissão hospitalar, os pacientes com COVID-19 e LRA apresentaram frequência cardíaca e respiratória mais altas e oximetria de pulso mais baixa em comparação com os pacientes sem LRA. O estudo também demonstrou que pacientes com COVID-19 e LRA apresentaram aumento de biomarcadores inflamatórios e trombóticos quando comparados com pacientes sem LRA durante a avaliação laboratorial⁶³. Dados de Pelayo et al. (2020)⁶⁴ sustentam esses resultados, uma vez que pacientes com LRA apresentaram níveis mais altos de D-dímeros (5.468 vs. 2.248 ng/mL), revelando uma associação entre lesão renal, inflamação sistêmica, hiperatividade imunológica e um estado protrombótico, observado em infecções mais graves por SARS-CoV-2 evoluindo com tempestade de citocinas^{63,64}.

Além disso, os parâmetros de urinálise foram significativamente associados a um maior risco de mortalidade em pacientes com COVID-19 e LRA. Em um estudo de coorte prospectivo que incluiu 701 pacientes hospitalizados infectados com COVID-19, a prevalência de proteinúria e hematúria na admissão hospitalar foi de 44 e 27%, respectivamente. Além disso, o aumento da creatinina sérica basal (CrS) e do nitrogênio ureico no sangue (NUS) foi observado em 14,4 e 13,1%, respectivamente, enquanto 13% apresentaram uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) abaixo de 60 mL/min/1,73m². CrS basal e NUS, proteinúria e hematúria foram fatores de risco independentes para mortalidade hospitalar após ajuste para idade, sexo, gravidade da doença, comorbidade e leucocitose, confirmados pelo modelo de análise de Cox⁸.

Um padrão semelhante foi observado nos dados de Li et al. (2020)⁶⁵, em um estudo multicêntrico, retrospectivo e observacional, incluindo 193 pacientes adultos com COVID-19 confirmada por laboratório em 2 hospitais de Wuhan. A proteinúria foi encontrada em 88 pacientes (60%) e a hematúria foi identificada em 71 pacientes

(48%). A proteinúria foi encontrada por meio de análise semi quantitativa como (\pm) em 31 pacientes (21%), (+) em 39 pacientes (27%), (++) em 15 pacientes (10%), e (+++) em 3 pacientes (2%), sem diferença significativa em relação à gravidade e à mortalidade. Por outro lado, foi encontrada hematúria como (\pm) em 21 pacientes (1%), (+) em 21 pacientes (14%), (++) em 16 pacientes (11%), e (+++) em 13 pacientes (9%) com correlação direta com a COVID-19 mais grave. Além disso, pacientes com infecção grave por COVID-19 apresentaram níveis mais altos de NUS e CrS em comparação com pacientes não graves. Após análise de sobrevida com o modelo de regressão univariada de Cox, uma maior mortalidade foi significativamente associada a níveis elevados de proteinúria, hematúria, NUS, CrS e D-dímero. A análise retrospectiva também demonstrou que o risco estimado de morte em pacientes com COVID-19 com LRA foi aproximadamente 5,3 vezes maior do que em pacientes sem LRA⁶⁵.

Além disso, dados de Li et al. (2020)⁶⁵, também demonstraram que inflamação e edema do parênquima renal podem ocorrer em pacientes com COVID-19. Em 110 pacientes com COVID-19 do hospital Wuhan Tongji com TC do parênquima renal, o valor médio da TC de pacientes com COVID-19 estava na faixa de 17,0-36,0 HU, com uma mediana de 27,3 HU, sendo consideravelmente inferior aos controles sem doença renal (33,2 HU) e pacientes com pneumonia de uma etiologia distinta (32,8 HU) internados no hospital, corroborando, portanto, a lógica fisiopatológica de que a lesão renal na COVID-19 está associada a uma reação inflamatória e imunomediada exacerbada⁶⁵.

Estudos destacam desequilíbrio eletrolítico e anormalidades tubulares proximais como complicações renais importantes associadas à COVID-19, com parâmetros laboratoriais específicos preditores de LRA e gravidade da doença. Um estudo de coorte retrospectivo incluindo 42 pacientes com COVID-19 hospitalizados sem histórico de doença renal identificou anormalidades do túbulo proximal em pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Os pacientes foram rastreados para a tubulopatia proximal caracterizada como síndrome de Fanconi⁶⁶. Os principais distúrbios tubulares observados foram proteinúria (88%), extravasamento renal de fosfato definido pelo limite renal de fosfato/taxa de filtração glomerular (TmPi/TFG) <0,77 (55%), hiperuricosúria (43%) e glicosúria normoglicêmica (43%). Curiosamente, os pacientes que necessitavam de cuidados intensivos apresentaram anormalidades tubulares mais frequentes e eram mais propensos a

desenvolver síndrome de Fanconi grave. A incidência de LRA foi de 50% e a tubulopatia prosseguiu com LRA grave estágios 2 e 3 em 88% dos pacientes. Os autores levantam a hipótese de que a lesão aguda do túbulo proximal é um preditor de LRA entre pacientes com COVID-19, sendo também um potencial marcador prognóstico da gravidade da doença, já que os pacientes internados em UTI eram propensos a uma tubulopatia proximal mais grave⁶⁶.

Werion et al. (2020)⁶⁷, em uma análise de uma coorte com 49 pacientes que necessitaram de hospitalização na Bélgica, descreveram disfunção tubular proximal em pacientes com COVID-19 devido à presença de proteinúria de baixo peso molecular (70-80%), aminoacidúria neutra (46%) e manuseio inadequado de ácido úrico (46%) ou fosfato (19%) nesses pacientes, sendo independentes de comorbidades pré-existentes, proteinúria glomerular, medicamentos nefrotóxicos ou carga viral. Os dados da análise de coorte da Bélgica também demonstraram que a hipouricemia com uricosúria inapropriada foi independentemente associada ao aumento da gravidade da doença e a um aumento notável de seis vezes o risco de SARA exigindo ventilação mecânica⁶⁷.

Uma meta-análise e revisão sistemática incluindo 22 estudos de coorte observacional e 17.391 pacientes avaliando complicações renais em indivíduos hospitalizados com COVID-19 relataram uma alta incidência de distúrbio eletrolítico. Entre os pacientes hospitalizados, a hipercalemia (12,5%) foi a complicação renal mais frequente, seguida por LRA (11,0%), necessidade de TRS (6,8%), e acidose (5,0%). Um estudo único também relatou a alcalose (6,9%) como uma complicação significativa⁶¹. Assim, em pacientes hospitalizados com fatores de risco para LRA ou insuficiência renal aguda estabelecida, desequilíbrio eletrolítico e anormalidades tubulares são cruciais⁶⁶⁻⁶⁸.

LRA COMO UM FATOR DE RISCO PARA COVID-19 GRAVE E MAIOR MORTALIDADE (TABELA 5)

Além de piores características clínicas e um perfil laboratorial mais adverso, a análise retrospectiva de Fisher et al. (2020)⁶³ demonstrou que a LRA também está associada a maior admissão na UTI (20,1 vs. 3,9%) e maior necessidade de ventilação mecânica (29,9 vs. 3,8%) em pacientes positivos para infecção por SARS-CoV-2. Além disso, a LRA também foi associada a maior risco de óbito hospitalar em comparação com pacientes sem LRA (33,7 vs. 9,3%), e o prognóstico após o estabelecimento de LRA estágio

3 foi pior em pacientes com COVID-19. Os pacientes com LRA e COVID-19 apresentaram um risco maior de mortalidade hospitalar em comparação com os pacientes negativos para COVID-19 com LRA estágio 3 e com a coorte histórica (52,1 vs. 16,6 vs. 16,6%)⁶³. Além disso, dados observacionais de Fominskiy et al. (2021)⁵⁹ revelaram que, além de maior duração da ventilação mecânica (15,1 vs. 12,6 dias), pacientes com LRA tiveram um tempo mais prolongado para alta da UTI (16,0 vs. 13,5 dias), e maior tempo de internação (27,5 vs. 25,0 dias) em comparação com pacientes sem LRA.

Portanto, a LRA parece estar associada a uma infecção por SARS-CoV-2 mais grave^{59,63}. Uma meta-análise e revisão sistemática fornecendo evidências sobre a associação entre disfunção multiorgânica e COVID-19 demonstrou que a LRA foi notavelmente mais prevalente em pacientes com COVID-19 grave do que não grave (OR 10,25 [95%IC 7,60-13,84])⁶⁹. Outra meta-análise com 24 estudos observacionais publicados, incluindo 12.557 casos, mostrou que pacientes com LRA tinham uma taxa de gravidade consideravelmente maior em comparação com pacientes sem LRA (55,6 vs. 17,7%) e a LRA estava associada a um risco excepcionalmente elevado em oito vezes mais para COVID-19 grave⁷⁰. Uma subanálise com um total de 12 estudos, incluindo 1.968 pacientes infectados pela COVID-19, sendo 551 pacientes graves e 1.417 não graves, revelou que aqueles com doença grave apresentavam níveis mais altos de CrS. Além disso, outra subanálise com 7 estudos e 1.445 pacientes correlacionou a doença grave com níveis mais elevados de NUS. Portanto, a LRA está associada à doença crítica e os níveis aumentados de CrS e NUS são marcadores potenciais para a COVID-19 grave^{59,63,69,70}.

Thakkar et al. (2020)⁷¹, em um estudo observacional retrospectivo, incluindo 300 pacientes com infecção por SARS-CoV-2 confirmada, exigindo cuidados intensivos, revelaram uma alta incidência de LRA entre os pacientes com COVID-19 no ambiente de UTI (74,6%). Os pacientes hospitalizados que desenvolveram LRA eram mais velhos, com valores mais altos de índice de massa corporal (IMC), e com maior prevalência de diabetes mellitus, hipertensão e histórico de tabagismo. Com relação aos desfechos renais, entre 224 pacientes com LRA, a incidência de LRA estágio 1 foi de 21,8%, enquanto 15,6% evoluíram com LRA estágio 2 e 62,5% com LRA estágio 3. Além disso, a ventilação mecânica foi

TABELA 5 RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS SOBRE A COVID-19 GRAVE E LESÃO RENAL AGUDA

Autor	N	Estudo	Idade (anos)	Comorbidades	Principais achados
Thakkar et al. 2020	300	Retrospectivo	LRA: 60,1 (26,0-97,0) Sem-LRA: 52,1 (30,0-89,0)	LRA: HT (68,75%) DM (44,77%) Sem-LRA: HT (53,94%) DM (30,26%)	<p>1. Ventilação mecânica:</p> <p>- Estágios da LRA: Estágio 1 (96%); Estágio 2 (91%); Estágio 3 (99%).</p> <p>2.SARA:</p> <p>- SARA grave: 60%</p> <p>-SARA grave e LRA: Estágio 1 (21%); Estágio 2 (13%); Estágio 3 (66%).</p> <p>3.TRS</p> <p>-Incidência: 50,8%.</p> <p>1. Incidência de LRA</p> <p>(COVID-19 positiva, negativa, e controles)</p> <p>-LRA: (56,9% vs. 37,2% vs. 25,1%).</p> <p>Estágios da LRA: Estágio 1 (49,5%), Estágio 2 (20,3%), Estágio 3 (30,2%)</p> <p>-TRS: (4,9% vs. 1,6% vs. 0,9%)</p> <p>-28,5% dos pacientes positivos para COVID-19 com LRA estágio 3 necessitaram de TRS</p> <p>2. Admissão na UTI e Ventilação Mecânica:</p> <p>2.1) Admissão na UTI</p> <p>(LRA vs. sem-LRA): (20,1% vs. 3,9%, p<0,001).</p> <p>2.2) Ventilação mecânica (LRA vs. sem-LRA): (29,9% vs 3,8%, p<0,001).</p> <p>1. Desfechos clínicos (LRA vs. sem-LRA);</p> <p>- Admissão na UTI (41% vs 11%); Ventilação mecânica (44% vs. 6%); Uso de Vasopressor (43% vs 10%).</p> <p>2. Preditores de LRA grave:</p> <p>-Sexo masculino (OR: 1,46 [95%IC 1,2-1,8]); Potássio na admissão (OR: 1,7 [95%IC 1,6-2,0]); DRC (OR: 2,8 [95%IC 2,1-3,7]).</p> <p>1. Características clínicas da UTI (LRA vs. sem-LRA):</p> <p>- Escore APACHE II (16,0 vs. 14,0, p=0,02); Escore SOFA (7,0 vs. 6,0, p=0,03); Coagulopatia (73,2 % vs. 52,5%, p=0,05).</p> <p>1. Ventilação mecânica</p> <p>- Estágios da LRA: Estágio 1 (24,2%); Estágio 2 (22,0%); Estágio 3 (43,5%); TRS (23,2%); LRA qualquer estágio (89,7%).</p>
Fisher et al. 2020	3.345	Retrospectivo	64 (56-78)	DM (27,1%) DRC (12,2%)	
Chan et al. 2020	3.993	Retrospectivo	64 (56-78)	HT (38,0%) DM (26,0%) DRC (11,0%) ICC (10,0%)	
Xia et al. 2020	1.752	Retrospectivo	66,6(±11,4)	HT (53,1%) DM (23,5%) DAC (21,0%) DC (13,6%)	
Hirsch et al. 2020	5.499	Coorte	64 (52-74)	HT (55,7%) DM (33,0%) DAC (11,0%) IC (6,4%)	

Abreviações: DM, diabetes mellitus; HT, hipertensão arterial; DAC, doença arterial coronariana; DRC, doença renal crônica; DC, doença cerebrovascular; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; IC, insuficiência cardíaca; UTI, unidade de terapia intensiva; LRA, lesão renal aguda; SARA, síndrome da angústia respiratória aguda; TRS, terapia renal substitutiva; SOFA, avaliação sequencial de falência de órgãos; APACHE II, avaliação da fisiologia aguda e da saúde crônica.

necessária na maioria dos pacientes com LRA, sem diferença significativa baseada no estágio. De 134 (60%) pacientes com SARA grave, 21% apresentaram LRA estágio 1, 13% LRA estágio 2, e 66% LRA estágio 3, corroborando a hipótese fisiopatológica de *crosstalk* pulmão-rim. A mortalidade hospitalar de 60 dias foi de 66,5%, sem diferença na mortalidade com base no tempo de desenvolvimento ou gravidade da LRA. Os autores enfatizam que a maioria dos pacientes com COVID-19 com LRA grave que necessitavam de cuidados intensivos apresentavam

SARA moderada a grave concomitante, necessitando de ventilação mecânica⁷¹.

Pacientes hospitalizados infectados com SARS-CoV-2, particularmente pacientes críticos, recebem uma combinação de medicamentos para otimizar e estabilizar o estado hemodinâmico, prevenir ou tratar infecções bacterianas e/ou fúngicas oportunistas e manejar eventos trombóticos com terapia de anticoagulação profilática ou terapêutica, aumentando, de forma direta ou indireta, o risco de LRA. Grein et al. (2020)⁷² revelaram que em uma

coorte de 61 pacientes hospitalizados com COVID-19 recebendo terapia antiviral com remdesivir, o medicamento reduziu o tempo médio de recuperação (11 vs. 15 dias) e a mortalidade (8,0 vs. 11,6%). No entanto, pacientes com LRA grave e doença renal em estágio terminal (DRET) foram excluídos do estudo, sendo importante acentuar que o medicamento não é recomendado em adultos com TFG_e < 30mL/min/1,73m² devido à nefrotoxicidade^{72,73}. Por outro lado, um relatório preliminar do ensaio RECOVERY demonstrou que em 6.425 pacientes hospitalizados com COVID-19, sendo 166 (8%) com insuficiência renal grave, o uso de dexametasona resultou em uma mortalidade de 28 dias menor entre os pacientes que receberam ventilação mecânica invasiva ou apenas oxigênio, em comparação com os cuidados habituais, sendo potencialmente benéfico em pacientes críticos com insuficiência renal aguda grave e SARA⁷⁴. Além disso, os antibióticos, que muitas vezes requerem ajustes de acordo com a função renal, antifúngicos, diuréticos, entre outros medicamentos, podem possivelmente melhorar a lesão renal em pacientes críticos com COVID-19, enfatizando, nestes casos, a necessidade de abordagem individualizada do paciente com um julgamento de risco-benefício^{8,48}.

Como já mencionado, a LRA em pacientes com COVID-19 parece também estar correlacionada com maior mortalidade. Xu et al. (2020)⁷⁵, em um estudo multicêntrico retrospectivo de Wuhan descrevendo o curso clínico e preditores de mortalidade de 60 dias em 239 pacientes gravemente enfermos com COVID-19, demonstraram uma alta incidência de LRA, ocorrendo em 119 pacientes (49,8%). A análise de regressão de riscos proporcionais de Cox revelou que a idade avançada (>65 anos), trombocitopenia na admissão na UTI, SARA e LRA de forma independente previram a mortalidade de 60 dias em pacientes com COVID-19 grave, portanto, o envolvimento renal pode ser um preditor comum de complicação grave de maior mortalidade nos primeiros 60 dias de infecção em pacientes com COVID-19 grave⁷⁵.

Além disso, Pelayo et al. (2020)⁶⁴, em um estudo retrospectivo de centro único avaliando as características clínicas e os desfechos da LRA adquirida na comunidade (LRA-AC) e LRA adquirida no hospital (LRA-AH) em pacientes com COVID-19 em um sistema hospitalar do interior dos EUA, relataram que pacientes com LRA-AH apresentaram maiores taxas de óbito hospitalar

(52 vs. 23%, p=0,005) em comparação com o LRA-AC. Em uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu 20 estudos de coorte e 13.137 pacientes hospitalizados com COVID-19, 77% dos pacientes com LRA apresentaram infecção grave e foram associados ao aumento da probabilidade de mortalidade (OR 15,27 [95%IC 4,82-48,36]), apesar da considerável heterogeneidade entre os estudos⁷⁶. Além disso, uma coorte de 2.215 adultos avaliando os fatores associados à morte em pacientes críticos com COVID-19 nos Estados Unidos revelou que a disfunção renal foi independentemente associada a um aumento aproximado de duas vezes na razão de chances de óbito no momento da admissão na UTI⁷⁷. Portanto, a LRA na COVID-19 parece estar associada a maior risco de mortalidade em pacientes hospitalizados, sendo também um importante fator de risco de óbito em pacientes que necessitam de terapia intensiva⁷⁵⁻⁷⁷ (Tabela 6).

Assim, estes estudos alertam para a importância da triagem da LRA em pacientes hospitalizados com COVID-19. Além disso, é imperativo destacar que mesmo em países desenvolvidos, como os Estados Unidos, a limitação de aparelhos de hemodiálise e eventual falta de suprimentos impõem um desafio para o manejo do aumento da demanda de pacientes críticos que necessitam de TRS urgente, gerando um consequente conflito bioético^{55,56}.

TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA E RECUPERAÇÃO RENAL NA LRA-COVID-19 (TABELA 7)

Considerando a incidência notável e a alta gravidade de LRA em pacientes hospitalizados, é vital avaliar a necessidade e o prognóstico da TRS, assim como a recuperação da função renal entre pacientes com LRA associada à COVID-19.

Os dados da análise retrospectiva de Fisher et al. (2020)⁶³ também demonstraram que a COVID-19 em pacientes hospitalizados estava relacionada a uma maior necessidade de TRS em contraste com pacientes hospitalizados negativos para a COVID-19 e o controle histórico (4,9 vs. 1,6 vs. 0,9%). No entanto, os pacientes com COVID-19 e LRA estágio 3 que necessitaram de TRS permaneceram menos dependentes da referida terapia em comparação com as outras duas coortes (5,6 vs. 12,0 vs. 16,4%). Entretanto, os autores postulam que a diminuição da dependência da TRS está diretamente associada à alta mortalidade observada em pacientes com COVID-19

TABELA 6 RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS SOBRE LESÃO RENAL AGUDA E MORTALIDADE EM PACIENTES COM COVID-19

Autor	N	Estudo	Idade (anos)	Comorbidades	Principais achados
Thakkar et al. 2020	300	Retrospectivo	LRA: 60,1 (26,0-97,0) Sem-LRA: 52,1 (30,0-89,0)	LRA: HT (68,75%) DM (44,77%) Sem-LRA: HT (53,94%) DM (30,26%)	1.Mortalidade: -Mortalidade hospitalar de 60 dias: 66,5% - Taxa de Mortalidade para TRS: 70,0% 2. Preditores de Risco de Mortalidade Hospitalar: - Idade avançada, níveis séricos de potássio e de hemoglobina na admissão
Fisher et al. 2020	3.345	Retrospectivo	64,4 (DP 16,4)	DM (27,1%) DRC (12,2%)	1.Mortalidade: -1.1 COVID-19 Coorte Positiva -Taxa de mortalidade (LRA vs. sem-LRA): (33,7% vs. 9,3%) -1.2 COVID-19 Coorte Negativa -Taxa de mortalidade (LRA vs. sem-LRA): (13,4% vs. 3,7%) -1.3 LRA Estágio 3 e TRS -(COVID-19 Positiva vs. Negativa) - (52,1% vs. 19,6%; RR 3,8 [IC95% 2,6-3,9]).
Chan et al. 2020	3.993	Retrospectivo	64,0 (56,0-78,0)	HT (38,0%) DM (26,0%) DRC (11,0%) ICC (10,0%)	1.Mortalidade: 1.1 Taxas de mortalidade: - Mortalidade hospitalar (LRA vs. sem-LRA): (50,0 vs. 8,0, p<0,001). - Taxa de Mortalidade por LRA (UTI vs. não-UTI): (42,0% vs. 62,0%). - Taxa de Mortalidade sem-LRA (UTI vs. não-UTI): (7,0% vs. 13,0%). -1.2 Análise de sobrevida de Kaplan-Meier (LRA vs. sem-LRA): - Probabilidade de sobrevida após 30 dias: (51,5% vs. 91,8%, p<0,0001). 1.2 Probabilidade de mortalidade: -UTI (LRA vs. sem-LRA): (OR 11,4 [95%IC 7,2-18]). -Todos os pacientes (LRA vs. sem-LRA): (OR 9,2 [95%IC 7,5-11,3]). -Estágios da LRA (todos os pacientes): Estágio 1 (OR 4,5 [95%IC 3,5-5,6]); Estágio 2 (OR 6,6 [IC95% 4,9-8,9]); Estágio 3 - sem diálise (OR 20,2 [95%IC 15-27,3]); Estágio 3 - diálise (OR 38,7 [95%IC 27,4-54,6]).
Xia et al. 2020	1.752	Retrospectivo	66,6 (±11,4)	HT (53,1%) DM (23,5%) DAC (21,0%) DC (13,6%)	1. Preditores Independentes de Mortalidade: -Níveis de IL-6 (HR 2,12 [95%IC 1,27-3,53], P=0,004); Níveis mais altos de D-dímero (HR 1,57 [95%IC 1,13-2,18],p=0,008); Score de SOFA (HR 1,08 [95%IC 1,01-1,15], p=0,03); Sexo masculino (OR 2,38 [95%IC 1,31-4,33], p=0,004) ; LRA Estágio 3 KDIGO (HR 2,58 [95%IC 1,25-5,31], p=0,010);
Cheng et al. 2020	1.392	Retrospectivo	63,0 (50,0-71,0)	HT (36,0%) DM (17,0%) DRC (2,0%)	1.Mortalidade: -1.1 Taxas de mortalidade: - Mortalidade hospitalar geral: 14% - Mortalidade geral por LRA: 72,0%; Estágio 1: 62,0%; Estágio 2: 77,0%; Estágio 3: 80,0%; Óbito 1 dia após a ocorrência de LRA: 21% -1.2 Probabilidade de mortalidade: - LRA KDIGO (OR 5,12 [95%IC 2,70-9,72]).

Abreviações: DM, diabetes mellitus; HT, hipertensão arterial; DAC, doença arterial coronariana; DRC, doença renal crônica; DC, doença cerebrovascular; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; UTI, unidade de terapia intensiva; LRA, lesão renal aguda; TRS, terapia renal substitutiva; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcome; SOFA, avaliação sequencial de falência de órgãos.

TABELA 7 RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS SOBRE TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA E RECUPERAÇÃO RENAL EM PACIENTES COM LRA E COVID-19

Autor	N	Estudo	Idade (anos)	Comorbidades	Principais Achados
Fisher et al.2020	3.345	Retrospectivo	64,4 (DP 16,4)	DM (27,1%) DRC (12,2%)	<p>1. TRS (COVID-19 positiva vs. negativa vs. controles)</p> <ul style="list-style-type: none"> -COVID-19 positiva vs. negativa: (4,9% vs. 1,6%) -COVID-19 positiva vs. controles: (4,9% vs. 0,9%) <p>2. Recuperação Renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - (42,3% vs. 68,5% vs. 63,9%) <p>1. TRS (TRS vs. sem-TRS):</p> <ul style="list-style-type: none"> -1.1 Incidência: 59,0% -1.2 Características clínicas: Mais jovem, níveis mais altos de CrS e NUS, maior incidência de oligúria -1.3 Taxa de mortalidade: (39,0% vs. 44,0%) <p>2. Recuperação Renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A função renal recuperou para estágio 1 do KDIGO em 64,0% dos pacientes com LRA ao receber alta da UTI.
Wilbers et al.2020	37	Retrospectivo	64 (42-73)	HT (23,0%) DM (15,0%) DRC (8,0%)	<p>1. TRS e LRA</p> <ul style="list-style-type: none"> -1.1 Biomarcadores Inflamatórios: -LRA vs sem-LRA: Ferritina (1016 vs. 680); D-dímero (1,57 vs. 1,13); PCR (163 vs. 93); Procalcitonina (0,37 vs. 0,12); LDH (532 vs. 428). -LRA-TRS: Ferritina sérica, PCR, procalcitonina, e LDH basais mais elevados. Maior valor de pico da mediana do D-dímero (7,8 vs. 3,8, p=0,003). -1.2 Incidência: - Coorte total: 55,0% -UTI: 73,0% -1.3: Fatores de risco para TRS: - Idade mais jovem (61 vs. 68, p=0,0003); IMC mais alto (35 vs. 33, p=0,05). -1.4 Mortalidade: -Taxa de mortalidade hospitalar: 72,0% -LRA-TRS e VM: 74,0% <p>1. TRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1 Incidência: -Total: 19,0% -UTI: 32,0% <p>2. Recuperação Renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alta hospitalar: 65,0% tiveram recuperação da LRA; 35,0% apresentaram DRA.
Mohamed et al. 2020	575	Observacional	LRA: 65 (34-96) Sem-LRA 66 (23-97)	LRA: HT (83,0%) DM (53,0%) Sem-LRA HT (70,0%) DM (47,0%)	<p>1. TRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1 Incidência: -Total: 19,0% -UTI: 32,0% <p>2. Recuperação Renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alta hospitalar: 65,0% tiveram recuperação da LRA; 35,0% apresentaram DRA.
Chan et al.2020	3.993	Retrospectivo	64 (56-78)	HT (38,0%) DM (26,0%) DRC (11,0%) ICC (10,0%)	<p>1. TRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1.1 Incidência: -Total: 19,0% -UTI: 32,0% <p>2. Recuperação Renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alta hospitalar: 65,0% tiveram recuperação da LRA; 35,0% apresentaram DRA.
Gupta et al.2020	3.099	Coorte	62 (51-71)	HT (60,3%) DMNID (26,2%) DMNID (13,5%) DAC (12,6%) ICC (8,7%) DPOC (8,3%)	<p>1. TRS:</p> <ul style="list-style-type: none"> -1.1 Fatores de risco para LRA-TRS: Sexo masculino com DRC; raça não-branca; HT; DM; IMC; D-dímero mais alto; Hypoxemia -1.2 Incidência: -UTI: 20,6% -1.3 Mortalidade: -Taxa: 63,3% <p>2. Recuperação Renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alta hospitalar (33,9%): 33,8% permaneceram dependentes da TRS -60 dias após admissão na UTI: 18,1% permaneceram dependentes da TRS. 1/3 permanece dependente da TRS na alta hospitalar; 1/6 permanece 60 dias após a admissão na UTI.

Abreviações: DM, diabetes mellitus; DMNID, diabetes mellitus não insulino-dependente; DMID, diabetes mellitus insulino-dependente; HT, hipertensão arterial; DAC, doença arterial coronariana; DRC, doença renal crônica; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; IMC, índice de massa corporal; UTI, unidade de terapia intensiva; VM, ventilação mecânica; CrS, creatinina sérica; NUS, nitrogênio ureico no sangue; LRA, lesão renal aguda; TRS, terapia renal substitutiva; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes.

e LRA estágio 3⁵⁶. Além disso, os pacientes com LRA e COVID-19 apresentaram menor recuperação renal em comparação com pacientes hospitalizados negativos para infecção por SARS-CoV-2 (42,3 vs. 68,5%) e a coorte de controle (42,3 vs. 63,9%)⁶³.

Uma revisão sistemática e meta-análise incluindo 24 estudos e 4.963 pacientes avaliando a prevalência e o impacto da insuficiência renal aguda na COVID-19 mostrou que a TRS foi necessária em 5,6% dos pacientes graves, 0,1% dos pacientes não graves, 15,6% dos não sobreviventes e 0,4% dos sobreviventes⁷⁸. Outra meta-análise e revisão sistemática da literatura, incluindo 142 estudos e 49.048 pacientes hospitalizados positivos para COVID-19 dos Estados Unidos e Europa, revelou uma incidência conjunta de LRA e TRS de 28,6 e 7,7%, respectivamente⁷⁹. Assim, os resultados das metanálises e da análise retrospectiva de Fisher et al. (2020)⁶³ sugerem que a LRA com necessidade de TRS está associada a pacientes hospitalizados, particularmente com infecção grave por COVID-19^{63,78,79}.

Mohamed et al. (2020)⁸⁰ conduziram um estudo observacional incluindo 575 pacientes hospitalizados com COVID-19 confirmada por laboratório em Nova Orleans, Estados Unidos. A incidência de LRA foi de 28%, onde pacientes com lesão renal apresentaram valores de IMC mais altos (34 vs. 31%), maior incidência de comorbidades e biomarcadores inflamatórios e trombóticos mais exacerbados em comparação com pacientes sem LRA. Foram observadas proteinúria e hematuria significativas em 39 e 19% dos pacientes, respectivamente. Além disso, 65% dos pacientes com LRA foram admitidos ou transferidos para UTI e ventilação mecânica, e a permanência mais longa na UTI, o uso de vasopressores e o choque foram mais comuns em pacientes com LRA. Curiosamente, a LRA-TRS representou 55% da coorte total de LRA e a TRS foi necessária em 73% dos pacientes com LRA que necessitavam de cuidados intensivos, devido à sobrecarga de volume ou distúrbios eletrolíticos (hipercalcemia ou acidose metabólica grave). Os pacientes com LRA-TRS apresentaram maior IMC, idade mais jovem e maior necessidade de ventilação mecânica em comparação com os pacientes com LRA não necessitando de TRS. Além disso, a LRA-TRS foi associada a biomarcadores inflamatórios basais mais elevados e maiores valores de pico na mediana do D-dímero em comparação com pacientes que não necessitaram de TRS. A LRA foi associada

a uma alta mortalidade hospitalar (72%) com a maior mortalidade entre os pacientes com LRA-TRS necessitando de ventilação mecânica (74%). Dados de Nova Orleans demonstram uma possível correlação linear entre inflamação, SARA e gravidade da LRA em pacientes com COVID-19⁸⁰.

Em outro estudo retrospectivo observacional, incluindo 3.993 pacientes hospitalizados com COVID-19 na cidade de Nova York, a LRA ocorreu em 1.835 pacientes (46%) e 347 (19%) necessitaram de TRS. De um total de 976 pacientes (24%) admitidos na terapia intensiva, 76% desenvolveram LRA. 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 (45% vs. 7%). No que diz respeito à recuperação renal e ao prognóstico, entre 832 pacientes que receberam alta com LRA, 65% tiveram recuperação da doença e 35% apresentaram disfunção renal durante a alta hospitalar. Assim, estes achados mostraram que aproximadamente 40% dos pacientes não apresentaram recuperação renal⁸¹. Os dados retrospectivos de Thakkar et al. (2020)⁷¹ apresentaram achados semelhantes, pois 50,8% dos pacientes necessitaram TRS e apenas 30,0% desses pacientes sobreviveram e não houve relato de recuperação renal. Embora 31,5% dos pacientes tenham recebido alta da TRS e aproximadamente 70,0% desses pacientes tenham sobrevivido, não é possível prever sua função renal no futuro e é necessário que sejam acompanhados por nefrologistas⁷¹.

Por outro lado, Wilbers et al. (2020)⁸², em uma análise retrospectiva investigando a mortalidade e recuperação renal de 37 pacientes gravemente enfermos com COVID-19 necessitando de TRS, evidenciaram que a TRS não estava associada a um aumento significativo da mortalidade quando comparada a pacientes com LRA que não necessitavam de TRS. Um total de 30 pacientes foi admitido na UTI e 60,0% desenvolveram LRA. A mortalidade foi maior em pacientes com LRA comparada com pacientes sem LRA (41 vs. 20%). Além disso, 22 pacientes (59%) com LRA necessitaram de TRS. Os pacientes do grupo TRS eram mais jovens, apresentaram níveis mais elevados de creatinina e NUS e maior incidência de oligúria em comparação com o grupo sem TRS. Comparando as taxas de mortalidade entre pacientes com LRA-TRS e LRA sem necessidade de TRS, a taxa de mortalidade foi ligeiramente maior entre os pacientes que necessitaram de TRS (44 vs. 39%).

Curiosamente, a recuperação da função renal para o estágio 1 da LRA foi observada em 64% dos pacientes após a alta da UTI⁸².

Da mesma forma, os achados da avaliação da patologia renal pós-morte por Santoriello et al. (2020)⁴⁴ revelaram uma potencial reversibilidade da função renal após a resolução da infecção por SARS-CoV-2. Na coorte de 33 pacientes avaliados que foram a óbito por COVID-19, 31 pacientes desenvolveram LRA (94%) sendo 6 pacientes com LRA estágio 1 (18%), 9 pacientes com LRA estágio 2 (27%) e 16 pacientes com LRA estágio 3 (48%). Além disso, 8 pacientes com LRA estágio 3 (24%) necessitaram de TRS. Apesar da alta mortalidade observada em pacientes com SARS-CoV-2 evoluindo com insuficiência renal, a avaliação histopatológica demonstrou que a lesão tubular aguda foi menos evidente em pacientes com LRA estágio 1. No entanto, surpreendentemente, mesmo em pacientes que desenvolveram LRA estágios 2 ou 3, a lesão tubular moderada a grave estava presente em apenas 29% das autópsias renais. Além disso, a maior elevação nos níveis de CrS em pacientes com LRA estágios 2 ou 3 foi associada a lesão tubular aguda leve na grande maioria dos casos sugerindo, apesar de uma alta mortalidade, que há uma reversibilidade renal potencial entre os sobreviventes que desenvolveram LRA associada à COVID-19 durante a hospitalização^{44,81}.

Um estudo de coorte multicêntrico conduzido por investigadores do STOP-COVID, incluindo 3.099 adultos gravemente enfermos com coronavírus admitidos em unidades de terapia intensiva em 67 hospitais nos Estados Unidos, avaliou fatores de risco para LRA-TRS e a mortalidade de 28 dias entre esses pacientes. Um total de 637 pacientes (20,6%) desenvolveu LRA-TRS dentro de 14 dias após a admissão na UTI. Além disso, a LRA-TRS foi associada a uma alta mortalidade, pois aproximadamente 55% dos pacientes com LRA-TRS foram a óbito dentro de 28 dias após a admissão na UTI. Os fatores de risco para LRA-TRS em pacientes com COVID-19 foram histórico de DRC, raça não branca, hipertensão, diabetes, maior IMC, níveis mais elevados de D-dímero, e hipoxemia mais grave durante a admissão na UTI. Ao final dos 17 dias de acompanhamento, a taxa de mortalidade foi de 63,3% e apenas 216 pacientes (33,9%) receberam alta. Entre os sobreviventes, 33,8% permaneceram dependentes de TRS no momento da alta e 18,1% permaneceram dependentes de TRS 60 dias após a admissão na UTI. Além de uma alta taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19 e LRA-TRS,

os autores destacam uma importante incidência de dependência de TRS nestes pacientes, particularmente na alta hospitalar⁸³. Mais pesquisas são necessárias para entender melhor a associação entre a gravidade da LRA e a recuperação renal em longo prazo, se ela de fato ocorrer, em pacientes com COVID-19.

CONCLUSÃO

A LRA está associada a desfechos clínicos mais adversos, pior prognóstico e maior mortalidade em pacientes com COVID-19. Comorbidades preexistentes como DRC e o aumento de biomarcadores inflamatórios e trombóticos são fatores de risco importantes para o desenvolvimento de LRA durante a hospitalização. A detecção precoce do comprometimento da função renal é imperativa para otimizar o prognóstico e os desfechos clínicos para esses pacientes.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado por bolsas de pesquisa do Conselho Brasileiro de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Distrito Federal, Brasil), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ, Brasil) e PIPEq da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Os financiadores não tiveram nenhum papel na concepção do estudo, coleta e análise de dados, interpretação dos resultados ou na preparação, revisão e aprovação do manuscrito.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram substancialmente para a coleta, análise e interpretação dos dados, para a redação do artigo e para a revisão crítica. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19). Situation report - 105 [Internet]. Geneva: WHO; 2020; [access in 2020 September 15]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
2. World Health Organization (WHO). WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2020; [access in 2020 September 15]. Available from: <http://covid19.who.it/>
3. Leiwen F, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):656-65.
4. Ahmadian E, Khatibi SMH, Soofiyan SR, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. Covid-19 and kidney injury: pathophysiology

- and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2020 Oct 06; [Epub ahead of print]. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2176>
5. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Rigatelli A, Mazza A, Roncon L. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Jul;81(1):e84-e6.
 6. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(6):1193-4.
 7. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
 8. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 May;97(5):829-38.
 9. Uribarri A, Nuñez-Gil IJ, Aparisi A, Becerra-Muñoz VM, Feltes G, Trabattoni D, et al. Impact of renal function on admission in COVID-19 patients: an analysis of the international HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) registry. *J Nephrol.* 2020 Jun;33:737-45.
 10. Ji W, Huh K, Kang M, Hong J, Bae GH, Lee R, et al. Effect of underlying comorbidities on the infection and severity of COVID-19 in Korea: a nationwide case-control study. *J Korean Med Sci.* 2020 Jun;35(25):e237.
 11. Fried MW, Crawford JM, Mospan AR, Watkins SE, Hernandez BM, Zink RC, et al. Patient characteristics and outcomes of 11,721 patients with COVID-19 hospitalized across the United States. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug;ciaa1268.
 12. Hernández-Galdamez DR, González-Block A, Romo-Dueñas DK, Lima-Morales R, Hernández-Vizente IA, Lumbreras-Guzmán M, et al. Increased risk of hospitalization and death in patients with COVID-19 and pre-existing noncommunicable diseases and modifiable risk factors in Mexico. *Arch Med Res.* 2020 Oct;5197:683-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.07.003>
 13. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020 Jul;584:430-6.
 14. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli A, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul;180(10):e203539.
 15. Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care.* 2020 Apr;24:188.
 16. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):228-31.
 17. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):219-27.
 18. Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and kidney failure in the acute care setting: our experience from Seattle. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jul;76(1):4-6.
 19. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol.* 2020 Apr;20:277.
 20. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med.* 2020 Jun;8(6):e46-e7.
 21. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' COVID-19. *J Infect.* 2020 Jun;80(6):607-13.
 22. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Jun;16(6):308-10.
 23. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb;395(10223):497-506.
 24. Upadhyaya VD, Shariff MZ, Mathew RO, Hossain MA, Asif A, Vachharajani TJ. Management of acute kidney injury in the setting of acute respiratory distress syndrome: review focusing on ventilation and fluid management strategies. *J Clin Med Res.* 2020 Jan;12(1):1-5.
 25. Mourad JJ, Levy BI. Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Apr;17(5):313.
 26. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr;382(17):1653-9.
 27. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020 Apr;181(2):272-80.e8.
 28. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Apr;16:305-7.
 29. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1114-6.
 30. Nasr SH, Kopp JB. COVID-19-associated collapsing glomerulopathy: an emerging entity. *Kidney Int Rep.* 2020 Jun;5(6):759-61.
 31. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Jul;17:543-58.
 32. Suwanwongse K, Shabarek N. Rhabdomyolysis as a presentation of 2019 novel coronavirus disease. *Cureus.* 2020 Apr;12(4):e7561.
 33. Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jul;26(7):1618-20.
 34. Valente-Acosta B, Moreno-Sanchez F, Fueyo-Rodriguez O, Palomar-Lever A. Rhabdomyolysis as an initial presentation in a patient diagnosed with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020;13(6):e236719.
 35. Mukherjee A, Ghosh R, Aftab G. Rhabdomyolysis in a patient with coronavirus disease 2019. *Cureus.* 2020 Jul;12(7):e8956.
 36. Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Sep;27(5):365-76. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2020.09.003>
 37. Kellum JA, Nadim MK, Forni LG. Sepsis-associated acute kidney injury: is COVID-19 different?. *Kidney Int.* 2020 Dec;98(6):1370-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.08.009>
 38. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *medRxiv.* 2020 Apr 10; [Epub preprint]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>
 39. Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID-19 and the kidney: from epidemiology to clinical practice. *J Clin Med.* 2020 Aug;9(8):2506.
 40. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chauhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet.* 2020;396(10247):320-2.
 41. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, et al. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Sep;31(9):1959-68.
 42. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19 associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Sep;31(9):1948-58.
 43. Golmai P, Larsen CP, DeVita MV, Wahl SJ, Weins A, Rennke HG, et al. Histopathologic and ultrastructural findings in postmortem kidney biopsy material in 12 patients with AKI and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Sep;31(9):1944-7.
 44. Santoriello D, Khairallah P, Bombardieri AS, Xu K, Kudose S, Batal I, et al. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Sep;31(9):2158-67.

45. Peleg Y, Kudose S, D'Agati V, Siddall E, Ahmad S, Nickolas T, et al. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. *Kidney Int Rep.* 2020 Jun;5(6):940-5.
46. Soleimani M. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infection: direct effect of virus on kidney proximal tubule cells. *Int J Mol Sci.* 2020 May;21(9):3275.
47. Battle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jul;31(7):1380-3.
48. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Chong Y, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jun;31(6):1157-65.
49. Ng JJ, Luo Y, Phua K, Choong AMTL. Acute kidney injury in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *J Infect.* 2020 Oct;81(4):647-79.
50. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar;323(11):1061-9.
51. Guan WJ, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr;382:1708-20.
52. Tao C, Di W, Huilong C, Weiming Y, Daniel Y, Guang G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091.
53. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020 Apr;323(16):1612-4.
54. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020 May;323(20):2052-9.
55. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(1):209-18.
56. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020 Jun;395(10239):1763-70.
57. Nimkar A, Naaraayan A, Hasan A, Pant S, Durdevic M, Suarez CN, et al. Incidence and risk factors for acute kidney injury and its effect on mortality in patients hospitalized from Covid-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020 Dec;4(6):687-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2020.07.003>
58. Wang J, Wang Z, Zhu Y, Li H, Yuan X, Wang X, et al. Identify the risk factors of COVID-19 related acute kidney injury: a single-center retrospective cohort study. *Front Med.* 2020 Jul;7:436. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00436>
59. Fominskiy EV, Scandroglio AM, Monti G, Calabrò MG, Landoni G, Dell'Acqua A, et al. Prevalence, characteristics, risk factors, and outcomes of invasively ventilated COVID-19 patients with acute kidney injury and renal replacement therapy. *Blood Purif.* 2021;50:102-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000508657>
60. Zhou Y, He Y, Yang H, Yu H, Wang T, Chen Z, et al. Development and validation a nomogram for predicting the risk of severe COVID-19: a multi-center study in Sichuan, China. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233328. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233328>
61. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor Junior MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Dec;16(12):747-64.
62. Cheng Y, Luo R, Wang X, Wang K, Zhang N, Zhang M, et al. The incidence, risk factors, and prognosis of acute kidney injury in adult patients with coronavirus disease 2019. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Oct;15(10):1394-402.
63. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, et al. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: a comparison study. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Sep;31(9):2145-57.
64. Pelayo J, Lo KB, Bhargav R, Gul F, Peterson E, Dejoy R, et al. Clinical characteristics and outcomes of community- and hospital-acquired acute kidney injury with COVID-19 in a US Inner City Hospital System. *Cardiorenal Med.* 2020;10:223-31.
65. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. *medRxiv.* 2020 Mar 27; [Epub preprint]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>
66. Kormann R, Jacquot A, Alla A, Corbel A, Koszowski M, Voirin P, et al. Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clin Kidney J.* 2020 Jun;13(3):262-70.
67. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int.* 2020 Nov;98(5):1296-307.
68. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2020 Nov;52(7):345-53.
69. Wu T, Zuo Z, Kang S, Jiang L, Luo X, Xia Z, et al. Multi-organ dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging Dis.* 2020 Jul;11(4):874-94.
70. Shao M, Li XM, Liu F, Tian T, Luo J, Yang Y. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients. *Pharmacol Res.* 2020 Nov;161:105107.
71. Thakkar J, Chand S, Aboodi MS, Gine AR, Alahiri E, Schecter DE, et al. Characteristics, outcomes and 60-day hospital mortality of ICU patients with COVID-19 and acute kidney injury. *Kidney360.* 2020 Dec;1(12):1339-44. DOI: <https://doi.org/10.34067/KID.0004282020>
72. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun;382(24):2327-36.
73. Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, Elshaboury RH, Bhattacharyya RP, Kim AY, et al. Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jul;31(7):1384-6.
74. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. *N Engl J Med.* 2021 Feb;384:693-704. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
75. Xu J, Yang X, Yang L, Zou X, Wang Y, Wu Y, et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Crit Care.* 2020 Jul;24(1):394.
76. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int Rep.* 2020 Aug;5(8):1149-60.
77. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul;180(11):1436-46. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3596>
78. Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2020 Jun;24(1):356.
79. Fu EL, Janse RJ, Jong Y, Van Der Endt VHW, Milders J, Van Der Endt VHW, et al. Acute kidney injury and kidney replacement therapy in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J.* 2020 Aug;13(4):550-63.
80. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in urban New Orleans. *Kidney360.* 2020 Jul;1(7):614-22.
81. Chan L, Chauhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jan;32(1):151-60. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050615>
82. Wilbers TJ, Koning MV. Renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19: a retrospective study investigating mortality, renal recovery and filter lifetime. *J Crit Care.* 2020 Dec;60:103-5.
83. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Jan;32(1):161-76. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020060897>