

COVID-19 e os rins: uma revisão narrativa

Gabriel Cavalcante Lima Chagas ¹

 <https://orcid.org/0000-0002-7398-9070>

Alice Maria Costa Martins ⁶

 <https://orcid.org/0000-0001-8160-2027>

Amanda Ribeiro Rangel ²

 <https://orcid.org/0000-0001-8116-9251>

Elizabeth De Francesco Daher ⁷

 <https://orcid.org/0000-0003-4189-1738>

Luísa Macambira Noronha ³

 <https://orcid.org/0000-0002-0736-8225>

Geraldo Bezerra da Silva Jr. ⁴

 <https://orcid.org/0000-0002-8971-0994>

Gdayllon Cavalcante Meneses ⁵

 <https://orcid.org/0000-0002-0160-5728>

^{1-3,5,7} Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Departamento de Medicina Interna. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Ceará. Rua Professor Costa Mendes, 1608. Rodolfo Teófilo. Fortaleza, CE, Brasil. E-mail: gabrielchagas.gc@gmail.com

⁴ Programas de Pós-Graduação em Saúde Coletiva e Ciências Médica. Faculdade de Medicina. Universidade de Fortaleza. Fortaleza, CE, Brasil.

⁶ Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, CE, Brasil.

Resumo

COVID-19 é uma pandemia associada a manifestações clínicas sistêmicas. Neste estudo, apresenta-se revisão narrativa acerca do envolvimento renal na COVID-19. Envolvimento renal parece ser relacionado a efeitos citopáticos diretos, mecanismos imunológicos, efeitos indiretos de outros mediadores no tecido renal, além de disfunção e lesão de outros órgãos. A evolução da COVID-19 pode ser complicada por lesão renal aguda (LRA) em percentual significativo dos pacientes, e a disfunção renal parece ser associada a pior prognóstico. Pacientes com doença renal crônica (DRC) parecem ser mais suscetíveis a formas severas da COVID-19. Pacientes em terapia de substituição renal (TSR) contínua também constituem população vulnerável em razão de idade avançada, comorbidades subjacentes, resposta imune disfuncional e aglomeração em unidades de diálise, com necessidade de visitas frequentes aos serviços de saúde. Pacientes transplantados renais podem estar em alto risco dados imunossupressão a longo prazo e comorbidades; assim, o manejo da imunossupressão é mandatório. Finalmente, TSR pode ser necessária durante a COVID-19, e diferentes modalidades são discutidas conforme manifestações clínicas e aspectos laboratoriais. Assim, COVID-19 parece acometer os rins por diferentes mecanismos, os quais contribuem para o desenvolvimento de LRA e aumento da severidade da doença. Ainda, pacientes com DRC e transplantados renais apresentam elevado risco para desenvolvimento de COVID-19 e de mortalidade.

Palavras-chave SARS-CoV-2, COVID-19, Lesão renal aguda, Doença renal crônica, Transplante de rim, Terapia de substituição renal



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

<http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042021005200003>

Introdução

Em dezembro de 2019, um número crescente de casos de pneumonia de origem desconhecida foi relacionado a um mercado de frutos do mar em Wuhan, China.¹ Um novo β -coronavírus foi identificado como o patógeno responsável e temporariamente designado 2019-nCoV (2019 novel coronavirus). Posteriormente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) o denominou como SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) e a doença associada como COVID-19 (coronavirus disease 2019).²

Em 11 de março de 2020, a OMS declarou pandemia de COVID-19, a qual, a este ponto, provavelmente tem sido a pior pandemia do século XXI.³ Segundo reportado pela OMS, em 22 de setembro de 2020, globalmente, ocorreram mais de 31 milhões de casos confirmados de COVID-19 e mais de 962 mil mortes.⁴

SARS-CoV-2 é um β -coronavírus, membro da família Coronaviridae, a qual é composta por vírus envelopados de RNA de sentido positivo.² Além do recém descoberto coronavírus, existem seis patógenos conhecidos da família *Coronaviridae* que infectam humanos: HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV e MERS-CoV.^{2,5,6} Os quatro primeiros apresentam baixa patogenicidade, causando sintomas respiratórios leves.² Enquanto os dois últimos ocasionam infecções respiratórias graves e são conhecidos como agentes responsáveis por causar importantes surtos no século XXI.²

A transmissão ocorre principalmente por gotículas respiratórias, e pacientes assintomáticos também possuem papel relevante na transmissão da doença.^{7,8} O tempo mediano entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar é de 7 dias.^{7,9} Evidências sugerem que pacientes infectados com SARS-CoV-2 eram predominantemente homens, com idade mediana dos pacientes hospitalizados variando de 47 a 73 anos.^{7,8}

Além disso, COVID-19 apresenta uma heterogeneidade de sintomas, e muitos pacientes com infecção confirmada têm mais de um sintoma, sendo febre (90%), tosse (60%-86%), mialgia (38%) e sintomas gastrointestinais (15%-39%), os mais prevalentes.^{7,8,10} Anosmia ou ageusia também foram reportados em uma proporção substancial de pacientes (64%-80%).⁷ Complicações da COVID-19 incluem síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA), hemorragias e distúrbios da coagulação, disfunção hepática, lesão renal aguda (LRA) e choque séptico.^{7,9,10} Gravidade e mortalidade estão

associadas com o aumento de idade (>70 anos) e a presença de qualquer comorbidade.⁹⁻¹² Ademais, a doença tem a tendência de ter uma progressão mais rápida em idosos.¹²

Infelizmente, conhecimentos sobre epidemiologia, manifestações clínicas, achados laboratoriais e tratamento da COVID-19 ainda são limitados, dados a magnitude e o crescimento acelerado da pandemia. No entanto, dado o amplo espectro da doença, é imperativo o entendimento do potencial impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 nos rins.^{7,8,10}

Desse modo, no presente estudo, almejamos apresentar uma revisão narrativa compreensiva acerca do atual entendimento do impacto da COVID-19 nos rins, incluindo possíveis mecanismos relacionados com o envolvimento renal durante a patogênese da COVID-19, LRA, doença renal crônica (DRC), transplante renal e terapia de substituição renal (TSR).

Resultados

Patogênese da infecção por SARS-CoV-2: Envolvimento renal

A COVID-19 está associada a manifestações clínicas não restritas ao sistema respiratório.^{2,8-10,13-16} Esses achados e o isolamento do SARS-CoV-2 a partir da urina de um paciente infectado implicaram o rim como um possível alvo.^{17,18}

O envolvimento renal na COVID-19 pode ocorrer devido a efeitos citopáticos diretos do vírus, deposição de imunocomplexos ou por mecanismos imunológicos específicos e, em pacientes com maior gravidade de doença, síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e choque, podendo levar à morte.¹⁹⁻²¹ Também pode haver outros mediadores, que podem exercer efeitos indiretos sobre o tecido renal.¹⁹

Mohamed *et al.*²² sugeriram que a necrose tubular aguda (NTA) isquêmica é a principal causa de LRA na COVID-19, representando 66% dos casos, principalmente como consequência da hipotensão (53%) e depleção do volume prolongada. NTA tóxica representou 7% dos casos de LRA, devido à rabdomiólise (4%) ou exposição a agente nefrotóxico (2,5%). Em 13%, não foi identificada causa óbvia de LRA além do diagnóstico COVID-19, e em 2,5%, foi verificada doença glomerular *de novo*, incluindo glomerulopatia colapsante e glomerulonefrite proliferativa.²²

Possíveis mecanismos de LRA também podem ser explicados por NTA como consequência de depleção do volume, devido diminuição da ingestão de fluidos e febre alta, síndrome da disfunção

múltipla de órgãos (SDMO) e choque.²⁰ Nefrotoxicidade e exposição a contraste radiográfico também podem contribuir para a patogênese da LRA.²⁰ Rabdomiólise, acidose metabólica e hipercalemia também podem ocorrer em pacientes com COVID-19, podendo exercer efeitos indiretos no tecido renal, frequentemente associados à instabilidade hemodinâmica.^{19,23}

O SARS-CoV-2 usa o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para invadir as células hospedeiras.² A ECA2, enzima-chave para degradação de angiotensina II a angiotensina-(1-7), atenuando seus efeitos sobre vasoconstrição, retenção de sódio e fibrose, é expressa em órgãos urinários quase 100 vezes mais do que em órgãos respiratórios.^{24,25} Serino proteinases transmembrana (TMPRSSs) também são determinantes-chave para a entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras. A alta coexpressão de ECA2 e TMPRSSs em podócitos e células dos túbulos proximais foi demonstrada por Pan *et al.*,²⁶ colocando tais células como possíveis hospedeiras e contribuindo para a hipótese de efeitos citopáticos diretos do vírus. Nesse contexto, a lesão podocitária pode ser responsável pelos níveis de proteinúria descritos em outros estudos.²⁶

Exames histopatológicos de amostras renais obtidas a partir da autópsia de seis pacientes com COVID-19 e disfunção renal evidenciaram diferentes graus de NTA, perda da borda em escova luminal, degeneração vacuolar e ausência de lesão glomerular; infiltração linfocitária em cinco pacientes e formação de sincícios associados à infecção viral em três casos.²⁷ Estudos de imunistoquímica mostraram expressão de proteína do nucleocapsídeo (NP) em túbulos renais, corpúsculos de inclusão viral e macrófagos CD68+ no tubulointerstício em todas as biópsias. A expressão de células T CD8+ foi moderadamente observada em dois casos; em contraste, células T CD4+ e células NK CD56+ raramente foram encontradas. Intensa deposição de complexo C5b-C9 em células tubulares foi observada em todos esses seis casos.²⁷

Outra série de 26 biópsias renais de pacientes graves com COVID-19 demonstrou lesão tubular proximal, com perda da borda em escova e degeneração vacuolar. Congestão capilar glomerular e peritubular foi frequentemente observada, indicando um estado de hipercoagulabilidade sistêmica. Também foram observados ocasionais grânulos de hemossiderina em pacientes com hematúria, e cilindros pigmentados em pacientes com níveis elevados de fosfocreatina. Além disso, imunistoquímica demonstrou positividade de anticorpos anti-NP em túbulos, e microscopia eletrônica identificou

partículas semelhantes ao coronavírus no citoplasma de podócitos, células do túbulos proximal e, em menor proporção, do túbulo distal.²⁸ No entanto, não foi comprovado que partículas semelhantes ao coronavírus visualizadas por microscopia eletrônica eram provenientes do SARS-CoV-2, de modo que a presença de SARS-CoV-2 no tecido renal permanece não comprovada e precisa ser replicada antes de ser generalizada.^{22,28} Assim, esses achados histopatológicos sugerem efeito citopático direto, dadas expressão de proteína NP e presença de partículas semelhantes ao coronavírus no parênquima renal, e suportam o papel de mecanismos imunológicos específicos, incluindo infiltração de células inflamatórias e deposição de frações do complemento, e um estado protrombótico.

Sabe-se que a interação pulmão-rim (ou seja, reações inflamatórias derivadas de lesões pulmonares que comprometem o rim, e lesão de células tubulares renais que danificam os pulmões a partir de liberação excessiva de substâncias pró-inflamatórias) poderia levar a uma síndrome de liberação de citocinas irreversível e autoamplificada, também chamada de "tempestade de citocinas", que rapidamente induz SDMO e, em última análise, contribui para o aumento da mortalidade.²⁴ Com base nisso, uma coorte retrospectiva com 357 pacientes admitidos em unidade de terapia intensiva (UTI) com SDRA que não desenvolveram LRA ou DRC antes da SDRA mostrou que 68,3% dos pacientes desenvolveram LRA após SDRA.²⁹ Além disso, o agravamento de doenças pulmonares por doença renal é apoiado pelo fato de que pacientes com LRA tiveram duas vezes a chance de desenvolver insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica do que pacientes sem LRA.³⁰ Os mesmos autores também mostraram que pacientes com LRA e insuficiência respiratória, quando comparados com pacientes com LRA e insuficiência de outros órgãos, apresentaram pior prognóstico (OR= 10.3 vs 1.7), ilustrando a relevância da interação pulmão-rim entre pacientes em estado grave.³⁰ Recentemente, um estudo retrospectivo com 333 pacientes com COVID-19 concluiu que a gravidade da pneumonia era um fator independente de pior prognóstico para complicações renais, incluindo proteinúria e hematúria, e o fator mais importante no desenvolvimento da LRA, definida segundo critérios expandidos de Yang *et al.*,¹¹ também apoiando a importância da interação pulmão-rim na patogênese da COVID-19.^{31,32}

A resposta imune desregulada, especialmente nos estágios finais da doença, pode ter um papel decisivo na disfunção endotelial e no comprometimento

mento microcirculatório.^{22,33} A produção excessiva de citocinas está envolvida em danos bidirecionais pulmão-rim, conforme discutido anteriormente.²³ Interleucina (IL)-6, IL-8, fator de necrose tumoral (TNF), receptor do fator de necrose tumoral 1 (TNFR1), caspase-3, fator nuclear κB (NFκB), proteína do grupo 1 de alta mobilidade (HMGB1) e células T promovem lesões pulmonares após LRA via quimiotaxia de neutrófilos e células T, lesão do parênquima pulmonar e apoptose endotelial pulmonar, mediando edema pulmonar não cardiogênico, devido a mediadores pró-inflamatórios que induzem SRIS.³⁰

Wu *et al.*³⁴ verificaram que os pacientes com COVID-19 que desenvolveram SDRA apresentaram elevados níveis sistêmicos de IL-6 [diferença, 0,93 pg/L (IC95%= 0,07-1,98 pg/L), *p*=0,03], sendo significativamente associados à progressão da SDRA para óbito [HR, 1,03 (IC95%= 1,01-1,05), *p*=0,01].³⁴ Huang *et al.*³⁵ indicaram que os níveis séricos da citocina anti-inflamatória IL-10 foram mais elevados em pacientes admitidos em UTI, quando comparados àqueles não admitidos em UTI.³⁵

O envolvimento renal em pacientes COVID-19 (representado por proteinúria, hematúria e LRA) acarreta pior prognóstico.^{19,36} No entanto, não está

claro se o pior prognóstico é devido a efeitos citopáticos diretos do vírus no parênquima renal ou à produção de resposta inflamatória pulmonar desregulada. Além disso, pior prognóstico também pode ser conseguinte a um envolvimento pulmonar e sistêmico grave que, conseqüentemente, tenha maior envolvimento renal secundário e um pior prognóstico geral ou, até mesmo, devido a um envolvimento renal prévio (por exemplo, populações idosas com risco cardiovascular prévio).^{19,37}

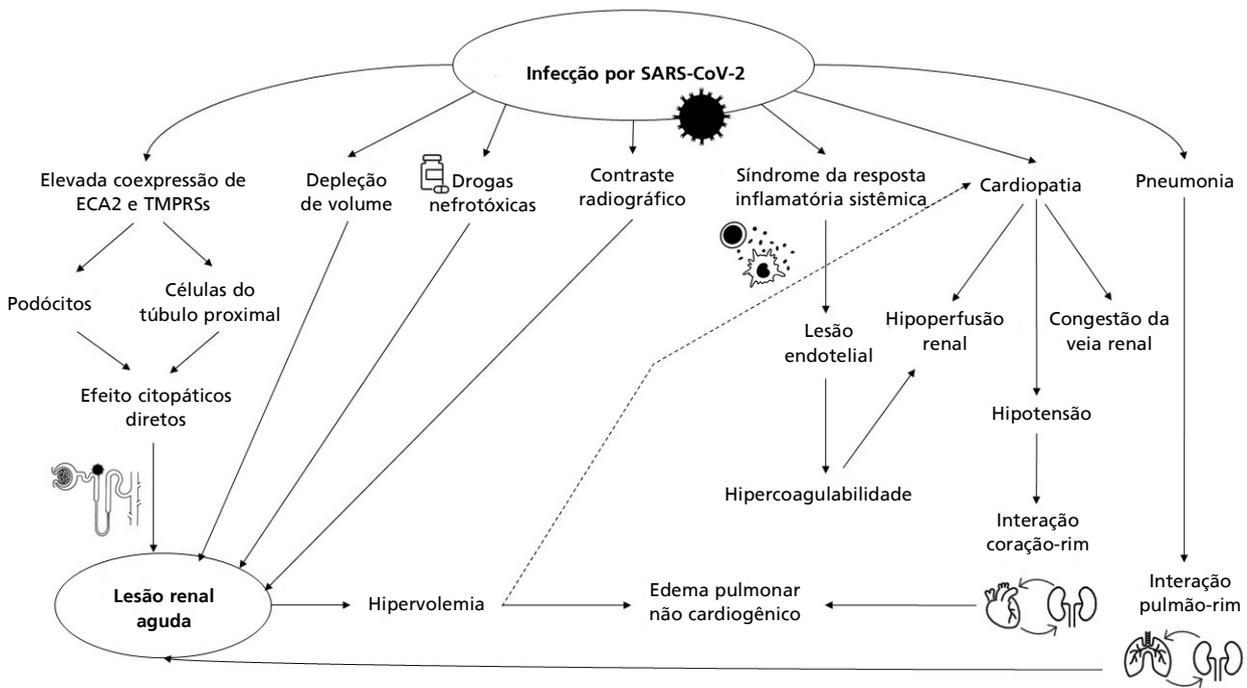
Ademais, a interação coração-rim também pode ser implicada na patogênese da LRA em pacientes com COVID-19. Nesse cenário, hipotensão, hipoperfusão renal e congestão da veia renal, precipitando uma diminuição na taxa de filtração glomerular (TFG), podem resultar de cardiomiopatia, infarto agudo do miocárdio, arritmia, exacerbação da insuficiência cardíaca, instabilidade cardiovascular, lesão endotelial e estado pró-trombótico associado.^{21,23} (Figura 1)

Lesão renal aguda e infecção por SARS-CoV-2

Uma coorte retrospectiva de 536 pacientes com síndrome respiratória aguda grave (SARS) demonstrou incidência de LRA de 6,7%, com uma taxa de mortalidade ajustada quatro vezes superior em pacientes com LRA em comparação com pacientes

Figura 1

Diagrama do acometimento renal na patogênese da infecção por SARS-CoV-2.



ECA2: enzima conversora de angiotensina 2, TMPRSSs: serino proteinases transmembrana.

sem comprometimento renal [RR= 4,06 (IC99%, 1,46-11,27, $p<0,001$)].³⁸ A análise retrospectiva de 30 pacientes com síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) mostrou que 26,7% desenvolveram LRA, que também foi fator de risco para mortalidade em análise univariada [HR= 12,74 (IC95%= 1,42-114,57)].³⁹ Dado o fato de que SARS-CoV-2 tem 79% de identidade nucleotídica com SARS-CoV e 51,8% de identidade com MERS-CoV, pode-se estimar características epidemiológicas, clínicas e prognósticas semelhantes às apresentadas pelos pacientes com SARS.⁴⁰

Estudos iniciais sugeriram menor incidência de LRA (3%-9%) em pacientes com COVID-19.¹⁷ Em Wuhan, Cheng *et al.*¹⁹ analisaram uma coorte prospectiva de 701 pacientes com COVID-19 com idade mediana de 63 anos (IIQ= 50-71) e relataram que, na admissão, 43,9% dos pacientes apresentavam proteinúria, 26,7% apresentavam hematuria, 14,4% e 13,1% apresentavam creatinina (Cr) sérica basal elevada e ureia, respectivamente, e 13,1% apresentavam TFG estimada <60 ml/min/1,73m². Durante internação, LRA ocorreu em 5,1% dos pacientes. Comparando pacientes admitidos com creatinina sérica elevada com aqueles com creatinina sérica normal, os pacientes com creatinina sérica elevada eram predominantemente mais idosos [73 (IIQ= 62-79) vs 61 anos (IIQ= 49-69), $p<0,001$] e do sexo masculino (72,2% vs 49,0%, $p<0,001$), apresentavam maior gravidade da doença (52,5% vs 40,7%, $p=0,026$), tinham qualquer comorbidade (52,5% vs 40,7%, $p=0,026$), DRC (9,0% vs 0,8%, $p<0,001$), maior contagem de leucócitos (9,5 vs 7,2 $\times 10^9/L$, $p=0,005$), menor contagem de linfócitos (0,8 vs 0,9 $\times 10^9/L$, $p=0,015$) e de plaquetas (191 vs 216 $\times 10^9/L$, $p=0,014$), tempo de tromboplastina parcial ativada prolongado (54,2 vs 40,4%, $p=0,029$), maior D-dímero (89,8% vs 75,3%, $p=0,002$), aumento de procalcitonina (29,3% vs 6,9%, $p<0,001$) e lactato desidrogenase (458 vs 364 U/L, $p=0,001$). Aqueles com creatinina sérica elevada na admissão apresentaram maior necessidade por ventilação mecânica (21,8% vs 12,5%, $p=0,012$), maior incidência de LRA (11,9% vs. 4,0%, $p=0,001$) e mortalidade intra-hospitalar significativamente maior (33,7% vs. 13,2%, $p<0,001$). Após ajuste para fatores de confusão, proteinúria [1+ (HR 2.47), 2+ ~ 3+ (HR 6.8)], hematuria [1+ (HR 3.05), 2+ ~ 3+ (HR 8.89)], creatinina sérica basal elevada (HR 2.04), ureia basal elevada (HR 4,20), pico de creatinina sérica >133 $\mu\text{mol/l}$ (HR 3.09) e LRA a partir do estágio 2 [estágio 2 (HR 3.53) e estágio 3 (HR 4,72)] foram todos associados à mortalidade intra-hospitalar.¹⁹

Em Nova Iorque, Estados Unidos, Hirsch *et al.*³⁷

analisaram uma coorte retrospectiva envolvendo 5.449 pacientes com COVID-19, com idade mediana de 64 anos (IIQ= 52-75), e relataram incidência de LRA de 36,6% durante a internação, sendo o pico de estágio 1 em 46,5%, estágio 2 em 22,4% e estágio 3 em 31,1%. A maioria dos casos desenvolveu LRA precocemente, sendo 37,3% admitidos com LRA ou desenvolvendo-a dentro de 24 horas após a admissão hospitalar. Nesse estudo, os resultados da urinalise obtida 24 horas antes do desenvolvimento da LRA e até 48 horas após sua ocorrência, demonstraram proteinúria e hematuria em 74% e 63,8% dos pacientes, respectivamente. Observou-se, também, uma proximidade temporal entre o desenvolvimento de insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica e a ocorrência de LRA, visto que 52,2% dos pacientes tiveram início de LRA dentro de 24 horas após a intubação, fato que sustenta o papel da interação pulmão-rim na patogênese da COVID-19. Após ajuste por idade, sexo e raça, idade mais avançada (OR= 1,03, $p<0,001$), raça negra (OR= 1,23, $p=0,04$), diabetes (OR= 1,76, $p<0,001$), hipertensão (OR= 1,25, $p=0,02$), doença cardiovascular (OR 1,48, $p<0,001$), necessidade de ventilação mecânica (OR= 10,7, $p<0,001$) e uso de drogas vasoativas (OR= 4,53, $p<0,001$) foram todos preditores independentes do desenvolvimento da LRA.³⁷

Hansrivijit *et al.*,³⁶ em uma meta-análise incluindo 5.497 pacientes com COVID-19, encontraram uma incidência combinada de LRA de 8,4% (IC95%= 6-11,7) no geral, com incidência significativamente maior em pacientes com doença severa quando comparados com os demais pacientes hospitalizados (19,9% vs 7,3%, $p=0,002$). Após ajuste para sexo e presença de DRC, idade mais avançada ($p=0,02$), diabetes ($p<0,01$), hipertensão ($p=0,02$) e creatinina sérica basal elevada ($p<0,01$) foram todos associados à incidência de LRA. Ademais, o desenvolvimento da LRA estava associado ao aumento da mortalidade em 13 vezes [OR= 13,33 (IC95%= 4,05-43,91)].³⁶

Portanto, a LRA pode ser incomum em pacientes com COVID-19 em geral, porém é frequente em pacientes com COVID-19 com doença grave. Assim, visto que anormalidades na função renal, ainda que sem caracterizar LRA, possuem um impacto negativo significativo no prognóstico dos pacientes com COVID-19, o reconhecimento precoce de anormalidades na função renal, o monitoramento próximo e o manejo adequado poderiam atenuar as taxas de gravidade e mortalidade da doença substancialmente.

Doença renal crônica e infecção por SARS-CoV-2

Os pacientes com DRC apresentam um estado pró-inflamatório com defeitos funcionais em populações de células imunes inatas e adaptativas e maior risco de infecção do trato respiratório superior e de pneumonia, tanto comunitária quanto nosocomial.^{19,41} Em pacientes com DRC, a taxa de mortalidade relacionada à pneumonia parece ser 14 a 16 vezes maior em comparação com a população geral.⁴¹

A DRC é observada em 0,7% a 3% dos pacientes com COVID-19, sendo 12 vezes mais frequente na UTI do que em pacientes com COVID-19 não hospitalizados, uma proporção superior à de diabetes e à de doenças cardiovasculares.^{8,9,21,42,43} Henry *et al.*,⁴¹ em uma meta-análise incluindo 1.389 pacientes com COVID-19, encontraram associação significativa de DRC com COVID-19 grave [OR= 3,03 (IC95%=1,09-8,47)]. Portanto, medidas preventivas devem ser adotadas por esse grupo de pacientes, e maior atenção médica deve ser conferida a tal grupo.

Os pacientes com hemodiálise de manutenção (HD) constituem uma população suscetível, pois tendem a ser mais velhos e ter múltiplas comorbidades, incluindo hipertensão, doenças cardiovasculares e diabetes, e disfunção imune, devido ao estado urêmico.^{44,45} Além disso, a necessidade de deslocamento frequente a centros de hemodiálise e a aglomeração em tais ambientes aumentam o risco de infecção pelo SARS-CoV-2.⁴⁴ Em razão de baixa contagem de linfócitos e de níveis de procalcitonina cronicamente elevados em pacientes submetidos à HD, esses marcadores dificilmente serão úteis na identificação de COVID-19 em pacientes com HD.⁴⁶

Nesses pacientes, o diagnóstico de COVID-19 é altamente dependente de dados epidemiológicos, achados radiográficos e testes sorológicos e virológicos.⁴⁶ Xiong *et al.*⁴⁵ analisaram uma coorte retrospectiva incluindo todos os pacientes (7.154 pacientes) submetidos à HD em 65 centros em Wuhan e relataram incidência global de COVID-19 de 2,15%. Os pacientes com COVID-19 apresentaram idade média de 63,2 anos (DP= 13,2), e 95,4% tinham pelo menos uma comorbidade, sendo a doença cardiovascular (incluindo hipertensão) a mais comum (68,7%). Apenas 51,9% dos pacientes apresentaram febre, percentual inferior ao da população geral (88,7%), e a mortalidade foi em torno de 2%, superior à da população geral de Wuhan (0,5%).⁴⁵

Além disso, Alberici *et al.*,⁴⁷ em uma coorte prospectiva, avaliaram 643 pacientes submetidos à HD em 4 centros em Brescia, Itália, e detectaram

infecção pelo SARS-CoV-2 em 15% dos pacientes, com idade mediana de 72 anos (IQ= 62-79) e 93% com hipertensão. Ao diagnóstico, 61% dos pacientes necessitaram de internação hospitalar com base na gravidade da doença. A mortalidade geral foi de 29%, superior à da população italiana em geral (7,2%). Após ajuste por fatores de confusão, presença de febre [OR= 18,7 (IC95%= 2,4-146), $p=0,02$] e maior proteína C-reativa [OR= 5,6 (IC95%= 1,6-23,5), $p=0,01$] no momento do diagnóstico foram significativamente associados a uma taxa de maior mortalidade.⁴⁷

Em suma, em pacientes em HD com COVID-19, achados clínicos e laboratoriais distintos e um pior prognóstico poderiam ser explicados por idade mais avançada, alta prevalência de comorbidades e disfunção imune.

Transplante renal e infecção por SARS-CoV-2

Transplantados renais podem estar em alto risco de infecção e mortalidade devido à imunossupressão a longo prazo, com supressão, especialmente, de linhagem de células T; DRC residual e outras comorbidades.⁴⁸⁻⁵¹ A hipertensão arterial e o diabetes, altamente prevalentes nessa população, são as comorbidades mais prevalentes e estão significativamente associadas ao desenvolvimento da SDRA em pacientes com COVID-19.^{34,52,53}

Trujillo *et al.*⁵⁵ relataram uma série de casos de 51 pacientes com idade média de 64 anos (DP, 15), incluindo 25 pacientes em HD e 26 transplantados renais. As manifestações clínicas da COVID-19 foram semelhantes em ambos os grupos, e apenas 55% dos pacientes apresentaram febre. Em particular, os transplantados renais parecem apresentar menos febre (46%) e mais sintomas gastrointestinais (38%) quando comparados com a população em geral. Nessa série de casos, o manejo da imunossupressão incluiu redução parcial de antimetabólitos e/ou inibidores da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), redução de tacrolimus e continuidade prednisona em baixas doses. A taxa de mortalidade em receptores de transplante de rim foi de 23%.⁵⁵

As decisões terapêuticas relativas ao manejo da imunossupressão associado à manutenção função do enxerto são desafiadoras e devem ser tomadas de acordo com a idade, função basal do enxerto, tempo desde o transplante, presença de anticorpos doador-específicos, histórico prévio de rejeição, tempo pós-transplante, comorbidades associadas e gravidade da COVID-19.^{51,52}

Até então, a redução, ou mesmo a interrupção, de terapia imunossupressora não é uma recomen-

dação global para todos os transplantados renais com COVID-19. Assim, recomenda-se o emprego de devida diligência e a tomada de decisões terapêuticas individualizadas no que diz respeito ao manejo da imunossupressão e à manutenção da função do enxerto, considerando idade do paciente, função basal do enxerto, tempo desde o transplante, presença de anticorpos doador-específicos, histórico prévio de rejeição, tempo pós-transplante, comorbidades associadas e gravidade da COVID-19.^{51,52}

Terapia de substituição renal e infecção por SARS-CoV-2

A TSR contínua (TSRC) tem sido aplicada com sucesso no tratamento de SARS, MERS e seps; consequentemente, essa abordagem também pode ser útil em pacientes com COVID-19 e síndrome de seps.¹⁷ De fato, 1,5% a 9,0% dos pacientes com COVID-19 necessitam de TSRC e, dentre os pacientes com maior gravidade de doença admitidos em UTI, 5,6% a 23% necessitavam de TSRC.⁵⁵

As indicações de TSR em pacientes com COVID-19 são as mesmas de outros pacientes com LRA.²⁰ A fim de evitar danos nos órgãos induzidos pela “tempestade de citocinas”, a hemoperfusão direta utilizando um absorvente neutro-macroporoso por ≥ 2 horas em 3 dias consecutivos, associada à anticoagulação com heparina ou citrato e fluxo sanguíneo >120 ml/min; e TSRC, modalidade de diálise preferida, com membranas especiais (acrilonitrila e metalil sulfonato de sódio com polietilenoimina ou polimetilmetacrilato), promove a remoção de citocinas.^{20,23} Em caso de sobrecarga de sistemas de saúde, em que a demanda de TSRC esteja acima da capacidade de realização do procedimento, devem-se considerar tratamentos intermitentes prolongados com maiores taxas de fluxo e, em seguida, após a limpeza terminal, utilização da máquina por outro paciente.²⁰

Em pacientes com rhabdomiólise, acidose metabólica e hipercalemia, o uso de membranas com poros de tamanho médio é preferível a membranas com poros de tamanho grande, dada a sua eficácia na remoção da mioglobina, IL-6 e IL-10.²³

A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) diretamente integrada ao circuito de TSRC promove suportes cardíaco e pulmonar e pode ser de grande valor no plano terapêutico devido à SDRA e às interações pulmão-rim e coração-rim previamente discutidas.²³

Também deve ser considerada a possibilidade de infecções sobrepostas durante estadias prolongadas na UTI. Yang *et al.*¹¹ relataram a ocorrência de infecções nosocomiais em sete (13,46%) pacientes

com COVID-19 grave internados em UTI. Em pacientes com infecções bacterianas gram-negativas suspeitas ou confirmadas e um resultado de ensaio de endotoxinas bacterianas de 0,6-0,9, hemoperfusão direta por 2 horas nos 2 dias subsequentes e um fluxo sanguíneo de cerca de 100-120 ml/min com cartucho contendo fibras de poliestireno funcionalizadas com polimixina-B promovem adsorção eficaz de endotoxinas. Os filtros de TSR com acrilonitrila e metalil sulfonato de sódio com polietilenoimina também têm capacidade adsorviva para endotoxinas.²³

Portanto, na ausência de tratamento definitivo para o COVID-19, diferentes modalidades de TSRC podem ser úteis em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 com base em achados clínicos e aspectos laboratoriais.

A TSR deve ser descontinuada uma vez que o paciente esteja não oligúrico, euvolêmico e com melhora das necessidades de ventilação mecânica, sendo sustentada por melhorias nos achados laboratoriais e ausência de distúrbios eletrolíticos e ácido-base relevantes.²⁰

Limitações

Esta revisão tem limitações, visto que dados relativos à COVID-19 ainda são limitados. Além disso, as informações aqui fornecidas são baseadas nas evidências atualmente disponíveis, as quais podem ser modificadas à medida que novos dados estejam disponíveis. Apesar de tais limitações, nosso estudo fornece achados precoces sobre o potencial impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 nos rins no contexto de uma pandemia em rápida evolução.

Conclusão

Neste momento, a pandemia da COVID-19 ainda apresenta muitas incertezas em relação à patogênese, epidemiologia, dados demográficos, manifestações clínicas, achados laboratoriais e tratamento.

Com base nas evidências atualmente disponíveis, a COVID-19 parece afetar o rim por meio de diferentes mecanismos, que incluem efeitos citopáticos diretos, mecanismos imunológicos, efeitos indiretos no tecido renal a partir de outros mediadores e disfunção ou lesão de outros órgãos. Esses mecanismos parecem contribuir para disfunção renal e incidência de LRA em pacientes com COVID-19, sendo associados à gravidade da doença e à mortalidade intra-hospitalar. Além disso, os pacientes com DRC que desenvolvem COVID-19 apresentaram maior gravidade da doença e mortalidade. Os

pacientes em HD constituem uma população suscetível devido a idade avançada, alta prevalência de comorbidades e disfunção imune. Tais pacientes parecem apresentar achados clínicos e laboratoriais distintos, bem como pior prognóstico em relação à população em geral. Além disso, os transplantados renais podem apresentar maiores riscos de infecção e de mortalidade devido à imunossupressão a longo prazo e à presença de comorbidades; logo, o manejo da imunossupressão é crucial para a manutenção da função do enxerto e eliminação viral. Modalidades distintas de TSR podem ser aplicadas em pacientes COVID-19 de acordo com achados clínicos e laboratoriais.

Dado o nível limitado de evidências, mais estudos são necessários para investigar a associação entre a expressão ECA2 e TMRSSs e os efeitos citopáticos diretos do vírus no parênquima renal, bem como para estabelecer o valor de biomarcadores de lesão renal e da interação pulmão-rim em

pacientes com COVID-19. Estudos prospectivos de coorte também são necessários para esclarecer o impacto da LRA no prognóstico de pacientes com COVID-19 e definir modelos clínicos para prever o desenvolvimento da LRA nesses pacientes. Por fim, ensaios clínicos devem avaliar o impacto de diferentes estratégias terapêuticas no prognóstico de pacientes com COVID-19.

Contribuição dos autores

Chagas GCL contribuiu com a ideia principal e auxiliou na coleta de dados, na análise de dados e na elaboração do manuscrito. Rangel AR e Noronha LM auxiliaram na coleta de dados e na elaboração do manuscrito. Silva Júnior GB, Meneses GC, Martins AMC e Daher EF contribuíram para a análise de dados, elaboração e revisão do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo.

Referências

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
- Guo Y, Cao Q, Hong Z, Tan Y, Chen S, Jin H, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1).
- World Health Organization. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Geneva, Switzerland: World Health Organization; March 11, 2020. [cited 2020, Apr 22] Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- WHO (World Health Organization). WHO COVID-19 Dashboard. Geneva, Switzerland: World Health Organization; September 22, 2020. [cited 2020 Sept 22]. Available from: <https://covid19.who.int/>
- Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;105948. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>
- Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: What we know. *Int J Infect Dis.* 2020;94:44-48. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.004>
- Wiersinga W, Rhodes A, Cheng A, Peacock S, Prescott H. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA.* 2020;324(8):782. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
- 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;323(11):1061.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81.
- Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020;92(4):441-7.
- Sommer P, Lukovic E, Fagley E, Long D, Sobol J, Heller K, et al. Initial Clinical Impressions of the Critical Care of COVID-19 Patients in Seattle, New York City, and Chicago. *Anesth Analg.* 2020; 131 (1):55-60.
- Bhatraju P, Ghassemieh B, Nichols M, Kim R, Jerome K, Nalla A, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med.* 2020; 382 (21): 2012-22.
- Xu X, Wu X, Jiang X, Xu K, Ying L, Ma C, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ.* 2020: m606.
- Wang X, Liu W, Zhao J, Lu Y, Wang X, Yu C, et al. Clinical characteristics of 80 hospitalized frontline medical workers infected with COVID-19 in Wuhan, China. *J Hosp Infect.* 2020; 105 (3): 399-403.

17. Naicker S, Yang C, Hwang S, Liu B, Chen J, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020; 97(5):824-8.
18. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020; 14 (2): 185-92.
19. 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; 97(5):829-38.
20. Adapa S, Chenna A, Balla M, Merugu G, Koduri N, Daggubati S, et al. COVID-19 Pandemic Causing Acute Kidney Injury and Impact on Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation. *J Clin Med Res.* 2020;12(6):352-61.
21. Carriazo S, Kanbay M, Ortiz A. Kidney disease and electrolytes in COVID-19: more than meets the eye. *Clin Kidney J.* 2020;13(3):274-80.
22. Mohamed M, Lukitsch I, Torres-Ortiz A, Walker J, Varghese V, Cesar Hernandez-Arroyo C, et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360.* 2020;1(7):614-22.
23. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16 (6): 308-10.
24. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *Medrxiv.* 2020 Available in: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.08.20021212v2.full-text>
25. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray J, Pfeffer M, Solomon S. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (17): 1653-9
26. Pan X, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L, Cui X. 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; 46 (6): 1114-6.
27. 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; Available in: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.04.20031120v4>
28. Su H, Yang M, Wan C, Yi L, Tang F, Zhu H, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020; 98 (1): 219-27.
29. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2019; 9 (1): 74.
30. Faubel S, Edelstein C. Mechanisms and mediators of lung injury after acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 12 (1): 48-60.
31. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31 (6): 1157-65.
32. Yang L, Xing G, Wang L, Wu Y, Li S, Xu G, et al. Acute kidney injury in China: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2015; 386(10002), 1465-1471. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)00344-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)00344-x)
33. Black J, Bailey C, Przewrocka J, Dijkstra K, Swanton C. COVID-19: the case for health-care worker screening to prevent hospital transmission. *Lancet.* 2020, 395(10234): 1418-20.
34. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (7): 934-43.
35. 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;395(10223): 497-506.
36. Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Investig Med.* 2020;jim-2020-001407.
37. Hirsch J, Ng J, Ross D, Sharma P, Shah H, Barnett R, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 98 (1): 209-18.
38. Chu K, Tsang W, Tang C, Lam M, Lai F, To K, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int.* 2005; 67(2):698-705.
39. Cha R, Joh J, Jeong I, Lee J, Shin H, Kim G, et al. Renal Complications and Their Prognosis in Korean Patients with Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus from the Central MERS-CoV Designated Hospital. *J Korean Med Sci.* 2015; 30 (12): 1807.
40. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020; 92 (5): 491-4.
41. Henry B, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020;52 (6): 1193-4.
42. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;323(16): 1574.
43. Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes M, Pilishvili T, et al. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 — United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 69(13): 382-6. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>
44. Ikizler T, Klinger A. Minimizing the risk of COVID-19 among patients on dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2020; Available in: <https://www.nature.com/articles/s41581-020-0280-y>.
45. Xiong F, Tang H, Liu L, Tu C, Tian J, Lei C, et al. Clinical Characteristics of and Medical Interventions for COVID-19 in Hemodialysis Patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31 (7): 1387-97.

46. Tang B, Li S, Xiong Y, Tian M, Yu J, Xu L, et al. COVID-19 Pneumonia in a Hemodialysis Patient. *Kidney Med.* 2020; 2 (3): 354-8.
47. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int.* 2020;98(1):20-6.
48. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant.* 2020; 20 (7): 1859-63.
49. Syed-Ahmed M, Narayanan M. Immune Dysfunction and Risk of Infection in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26(1): 8-15.
50. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2020; 382 (25). Available in: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2011117?articleTools=true>
51. Gleeson S, Formica R, Marin E. Outpatient Management of the Kidney Transplant Recipient during the SARS-CoV-2 Virus Pandemic. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15 (6): 892-5.
52. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster I, Quan V, Phanish, M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2020; 97 (6): 1076-82.
53. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91-5.
54. Trujillo H, Caravaca-Fontán F, Sevillano Á, Gutiérrez E, Caro J, Gutiérrez E, et al. SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized Patients With Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2020; 5 (6): 905-9.
55. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;;m1091.

Recebido em 25 de Setembro de 2020

Aprovado em 1 de Fevereiro de 2021