

INCIDÊNCIA DE LESÃO RENAL AGUDA E SUA ASSOCIAÇÃO COM MORTALIDADE EM PACIENTES INFECTADOS PELO VÍRUS SARS-COV-2

Bruna Cavalcanti Silva¹, Andrielle Scariote¹, Natalia Selvatici dos Santos¹, Tayna Feltin Dourado¹, Ruth Canuto Bezerra¹ e Ruth Silva Lima da Costa^{1,2}

1. Curso de Medicina do Centro Universitário Uninorte, Rio Branco, Acre, Brasil;

2. Secretaria Estadual de Saúde do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil.

RESUMO

Em dezembro de 2019, uma série de casos de uma doença respiratória aguda, de etiologia inespecífica ocorreu em Wuhan - China, e se espalhou rapidamente no mundo todo. Embora o dano alveolar e a insuficiência respiratória aguda sejam as principais características de COVID-19, outros órgãos podem estar envolvidos, e a incidência de lesão renal aguda não está bem definida. Objetivo: Avaliar a incidência de lesão renal aguda e sua associação com mortalidade em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2. Método: trata-se de um estudo de revisão integrativa da literatura, realizada nas bases de dados do Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) e National Library of Medicine (PUBMED), no período compreendido entre janeiro a outubro de 2020. Resultados: A amostra foi composta por 9 artigos originais, que abordaram os mecanismos de infecção intracelular do SARS-CoV-2, e a associação entre danos renais, gravidade e mortalidade dos pacientes com COVID-19. A taxa de incidência variou conforme os estudos, contudo, a incidência de lesão renal aguda em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 atingiu níveis elevados, ocorrendo em até 56,9% dos pacientes hospitalizados. Foi evidenciado taxa de mortalidade hospitalar de 72%, e a lesão renal aguda foi um fator de risco independente de mortalidade intra-hospitalar. Conclusão: A contribuição renal é fator de impacto na evolução do COVID-19, não apenas como um complicador da gravidade, mas também como parte da cascata inicial do processo. Pacientes com COVID-19 apresentaram alta incidência de lesão renal aguda e uma maior taxa de mortalidade. Sendo assim, evidencia-se a necessidade da formulação de novas pesquisas focadas em alterações renais e biomarcadores para diminuição da gravidade e mortalidade pela doença.

Palavras-chave: Lesão Renal Aguda, Infecção pelo SARS-CoV-2, Incidência e Mortalidade.

ABSTRACT

In December 2019, a series of cases of an acute respiratory disease of unspecified etiology occurred in Wuhan - China, and spread rapidly worldwide. Although alveolar damage and acute respiratory failure are the main characteristics of COVID-19, other organs may be involved, and the incidence of acute kidney injury is not well defined. Objective: To evaluate

the incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients infected with the SARS-CoV-2 virus. Method: this is an integrative literature review study, carried out in the databases of the Scientific Eletronic Library Online (SCIELO) and National Library of Medicine (PUBMED), in the period from January to October 2020. Results: The sample was composed of 9 original articles, which addressed the mechanisms of intracellular infection of SARS-CoV-2, and the association between kidney damage, severity and mortality of patients with COVID-19. The incidence rate varied according to the studies, however, the incidence of acute kidney injury in patients infected with SARS-CoV-2 reached high levels, occurring in up to 56.9% of hospitalized patients. In-hospital mortality rate of 72% was evidenced, and acute kidney injury was an independent risk factor for in-hospital mortality. Conclusion: Renal contribution is an impact factor in the evolution of COVID-19, not only as a complicator of gravity, but also as part of the initial cascade of the process. COVID-19 patients had a high incidence of Acute Kidney Injury and a higher mortality rate. Thus, it is evident the need for the formulation of new research focused on renal changes and biomarkers to decrease the severity and mortality from the disease.

Keywords: Acute Kidney Injury, SARS-CoV-2 infection, Incidence and Mortality.

1. INTRODUÇÃO

O coronavírus são vírus ácido ribonucleicos (RNA) da família *Coronaviridae* e da ordem *Nidovirales* (YIN, 2020). São um grupo de patógenos que co-infectam os seres humanos e outros vertebrados, entre essa classe de vírus estão os dois coronavírus zoonóticos conhecidos que induziram a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2003 e 2012, respectivamente (XU et al., 2020).

Em dezembro de 2019, uma série de casos de doença respiratória aguda de etiologia inespecífica ocorreu em Wuhan, província de Hubei, China, local conhecido pela existência de mercados de animais recém-sacrificados (ZHU et al., 2020).

Essa doença, ficou conhecida como o novo coronavírus e foi nomeado de SARS-CoV-2, e em 11 de fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) oficialmente denominou a doença causada pelo vírus como COVID-19 (OMS, 2020).

Caracterizada por sua alta transmissibilidade por gotículas respiratórias e contato direto, podendo até ser transmissível através da rota fecal-oral, a doença rapidamente se espalhou da China para outros países (ZHU et al., 2020). O número de casos tem se multiplicado a uma taxa alarmante em todo o mundo, resultando em mortalidade, e a OMS declarou a COVID-19 como pandemia em 11 de março de 2020, e no final de setembro de 2020, o mundo atingiu a marca de 1 milhão de mortes oficiais pela COVID-19, registrando

diferenças acentuadas nas taxas globais de mortalidade existente entre países e locais (IOANNIDIS, 2020).

Ela caracteriza-se ainda como um vírus RNA não segmentado e de sentido positivo, que pertence a beta-CoVs, onde o primeiro passo na sua patogênese é a ligação de suas proteínas S aos receptores de enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) das células hospedeiras alvo, sendo esse receptor encontrado principalmente em células do trato respiratório superior e inferior (TOLOUIAN et al., 2020).

No entanto, a presença de receptores ACE2 em outros órgãos, incluindo trato gastrointestinal, coração, cérebro e rins, foi documentada, indicando que o vírus pode infectar diretamente células de outros órgãos e sistemas quando a viremia estiver presente, acarretando diferentes manifestações extrapulmonares de COVID-19 (MUBARAK et al., 2020).

Sua manifestação clínica comum varia de formas assintomáticas à condições clínicas sintomáticas, as quais incluem febre, tosse seca, fadiga, mialgia, congestão nasal, cefaleia, diarreia e dispneia, sendo este último um sintoma alarmante do quadro (HUANG et al., 2020). Enquanto a maioria dos pacientes apresentam prognóstico favorável, os piores desfechos têm sido em pacientes idosos e em pacientes que possuem alguma comorbidade pré-existente (ZHOU et al., 2020; ALBERICI et al., 2020).

Embora danos alveolares difusos e insuficiência respiratória aguda sejam as principais características da Covid-19, o envolvimento de outros órgãos precisa ser explorado, visto que, dados emergentes sugerem que maiores taxas de mortalidade em doenças graves estão associadas a complicações respiratórias, hepáticas, cardíacas, gastrointestinais e renais, insinuando falha em múltiplos órgãos em pacientes COVID-19 (HUANG et al., 2020).

Neste contexto, o sistema renal está ganhando enfoque e relevância nos estudos científicos, devido à alta incidência de lesão renal aguda (LRA) em pacientes com infecção por SARS-CoV-2, sendo considerada um fator de risco independente para mortalidade (WEISS et al., 2020; ADAPA et al., 2020).

Embora as evidências ainda sejam escassas, alguns estudos demonstraram alterações histopatológicas como necrose tubular aguda, produzida por sepse, desidratação, síndrome da tempestade de citocina, rabdomiólise e hipóxia (SOLEIMAN, 2020). Entretanto, ainda não estão disponíveis tratamentos específicos contra SARS-CoV-2, apenas tratamentos não específicos são opções disponíveis, como exemplo temos o tratamento de suporte e a terapia de reposição renal (RONCO et al., 2020).

Embora alguns pesquisadores tenham afirmado não haver LRA decorrente da infecção pelo SARS-CoV-2, demonstrando não haver danos extrapulmonares nos pacientes inclusos nas pesquisas, outras evidências científicas sugerem um aumento desproporcional na incidência de LRA em pacientes com COVID-19, corroborando com um pior prognóstico e aumento significativo na mortalidade hospitalar, comparado aos pacientes que não desenvolveram LRA (HIRSCH et al., 2020; DHEIR et al., 2020).

Em razão deste cenário divergente, da magnitude do problema e da escassez de estudos, realizamos uma revisão integrativa com o objetivo de avaliar a incidência de Lesão Renal Aguda e sua associação com mortalidade em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2.

2. MATERIAIS E MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. As etapas utilizadas na realização dessa revisão foram: (1) identificação de um problema clínico; (2) formulação de uma questão clínica relevante e específica; (3) busca de evidências científicas a partir dos critérios de inclusão e exclusão; (4) avaliação das evidências disponíveis; (5) extração e análise dos dados; (6) síntese e discussão dos resultados;

A seleção dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: US National Library of Medicine (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), com a adoção de descritores (Mesh) “Acute Kidney injury” AND “COVID-19”.

A pergunta norteadora adotada para o presente estudo foi: qual a incidência de lesão renal aguda e sua associação com mortalidade em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2?

Como critério de inclusão, foram adotados estudos originais publicados sobre o tema proposto, no período de 1º de janeiro de 2020 a 15 de outubro de 2020, sem restrição de idioma ou localização, disponíveis online na íntegra e com abordagem completa do conteúdo. Foram excluídos da amostra artigos de revisão, relato de caso, meta-análise e documentos. Após a leitura da extensão completa dos artigos, também foram excluídos os estudos que não respondiam à pergunta da pesquisa.

As buscas resultaram em 386 publicações. Após a aplicação dos critérios mencionados foram encontrados 19 artigos, em seguida, selecionaram-se todos estes estudos para a leitura na íntegra e análise completa. Foram selecionados 11 artigos para

compor a amostra final desta revisão, os quais contemplaram a pergunta da pesquisa. Seguindo os critérios de pesquisa, elaborou-se um fluxograma (Figura 1).

Os artigos encontrados foram analisados conforme a ordem de seleção e, os dados foram analisados de forma descritiva.

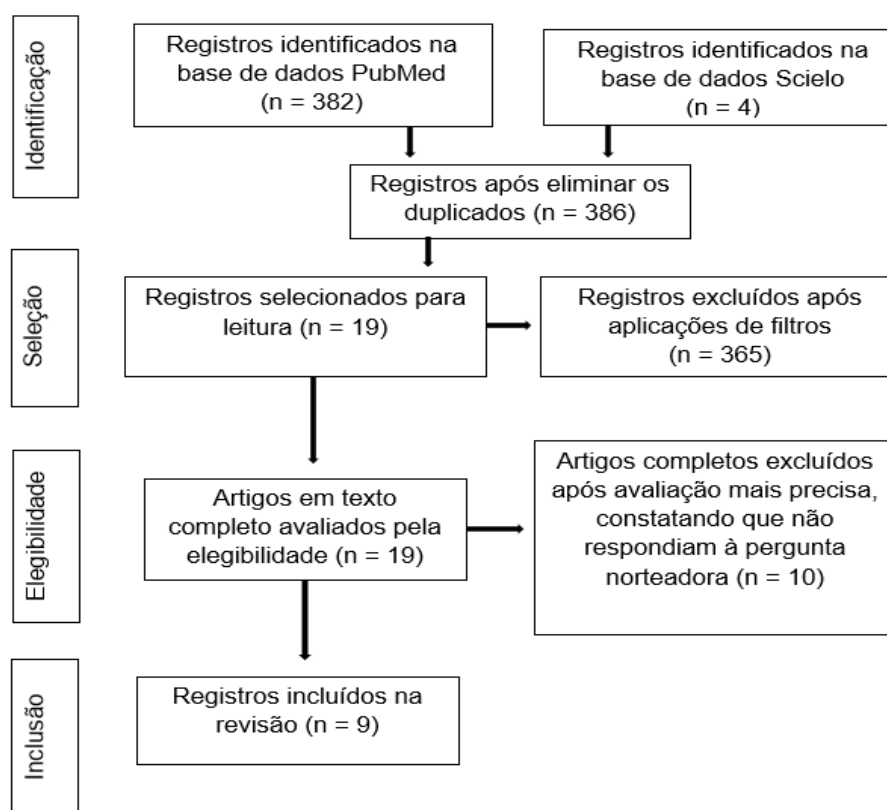


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção para identificar os artigos incluídos no estudo, conforme o PRISMA.

Os dados extraídos das publicações foram organizados e sintetizados em dois quadros para simplificar a integração dos achados, de acordo com as seguintes variáveis: título, autor, ano, local, periódico, delineamento do estudo/número de pacientes, objetivo, resultados e conclusão, com a finalidade de proporcionar uma análise comparativa, de maneira que estas viabilizassem a elaboração de considerações sobre o tema em estudo.

Quanto aos aspectos éticos, todas as informações extraídas dos artigos pertencem ao domínio público, e as ideias, conceitos e definições dos autores incluídos na revisão foram respeitados, não sendo, portanto, necessário a aprovação do estudo em comitê de ética em pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 RESULTADOS

Neste estudo, foram analisados nove artigos que atenderam aos critérios estabelecidos de inclusão e exclusão. A seleção final é apresentada nos quadros 1 e 2.

Quadro 1. Distribuição dos estudos de acordo com título, autor, país/ano.

N	Título	Autor	País/Ano
(1)	Acute kidney injury in patients with Coronavirus disease 2019: A multicenter study	Cui et al.	China 2020
(2)	Characteristics, clinical evolution and factors associated with ICU mortality of critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: prospective, cohort and multicenter study	Ferrando et al.	Espanha 2020
(3)	COVID-19 disease is associated with new nephrotic syndrome?	Dheir et al.	Brasil 2020
(4)	The incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury in adult patients with coronavirus disease 2019	Cheng et al.	China 2020
(5)	Clinical features of patients with severe acute coronavirus 2 respiratory syndrome (SARS-Cov-2) at Tengku Ampuan Afzan Hospital	Soh et al.	Malásia 2020
(6)	Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study	Yu et al.	China 2020
(7)	Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19	Hirsch et al.	EUA 2020
(8)	AKI in patients hospitalized with and without COVID-19: a comparison study	Fisher et al.	EUA 2020
(9)	Acute kidney injury and urinary biomarkers in patients hospitalized with coronavirus disease-2019.	Husain-sied et al.	Alemanha 2020

Os estudos utilizados para a composição dos resultados da presente revisão, foram publicados entre 04 de maio de 2020 e 30 de setembro de 2020. Quanto ao país de origem dos artigos selecionados, três são da China, dois são dos Estados Unidos da América, um do Brasil, um da Espanha, um da Malásia e um da Alemanha. Os estudos foram publicados em diferentes periódicos, todos em revistas médicas (100%).

Quadro 2. Resumo dos artigos selecionados contendo delineamento do estudo/número de pacientes, objetivo, principais resultados e conclusão.

Delineamento / Número de pacientes	Objetivo	Principais resultados	Conclusão
(1) Estudo observacional retrospectivo, n=116	Avaliar a incidência e as características clínicas da IRA em pacientes com COVID-19 e seus efeitos sobre os resultados clínicos.	Dos 116 pacientes, a IRA se desenvolveu em 21 (18,1%) pacientes. Dentre eles, LRA precoce e tardia foram encontradas em 13 (11,2%) e 8 (6,9%) pacientes, respectivamente. Em comparação com pacientes sem LRA, os pacientes com LRA apresentaram disfunção orgânica mais grave, conforme indicado por um nível mais alto de estado de gravidade da doença, maior insuficiência de órgãos sequencial com pontuação de avaliação (SOFA) na admissão, uma maior prevalência de choque e um nível mais alto de suporte respiratório.	A pontuação SOFA de admissão foi um fator de risco independente para IRA em pacientes com COVID-19, e os pacientes com IRA maior mortalidade intra-hospitalar. Além disso, o desenvolvimento de LRA após 72 horas da admissão foi relacionado a tempo de internação prolongado.
(2) Estudo de coorte prospectivo, n=663	Descrever as características clínicas e a evolução dos pacientes internados na UTI pelo COVID-19 e determinar os fatores de risco para mortalidade na UTI nesses pacientes.	As complicações foram mais comuns em não-sobreviventes: síndrome de angústia respiratória aguda (DRA) (95% vs. 89%; p x 0,0009), insuficiência renal aguda (IRA) (58% vs. 24%; p<10 ⁻⁶), choque (42% vs. 14%; p<10 ⁻¹³) e arritmias (24% vs. 11%; p<10 ⁻⁴). Superinfecções respiratórias, infecções da corrente sanguínea e choques sépticos foram mais comuns em não-sobreviventes (33% vs. 25%; p x 0,03, 33% vs. 23%; p x 0,01 e 15% vs. 3%, p x 10 ⁻⁷ , respectivamente).	Pacientes mais velhos com COVID-19 e com maiores escores APACHE II na admissão, que desenvolveram iras nos graus II ou III ou choque séptico durante sua estadia na UTI tiveram um risco aumentado de morte. A mortalidade na UTI foi de 31%.
(3) Estudo descritivo transversal, n=21	Determinar a incidência de síndrome nefrítica em pacientes com pneumonia devido ao COVID-19, e investigar se os achados urinários estavam associados ao COVID-19.	A média de idade dos pacientes foi de 42,2 +- 8,8 anos, e 71,4% deles eram do sexo masculino. A duração média do seguimento foi de 28,4 +- 9,3 dias. O teste de urina RT-PCR deu positivo em um paciente (4,8%). Foram observadas melhorias na hematúria de 71,4%, e proteinúria de 85,7% ao final do seguimento. Verificou-se uma diminuição significativa no UPCR medido em comparação com a linha de base (P=0,000). Além disso, foram registradas melhorias na contagem sanguínea completa, parâmetros inflamatórios, ferretina e testes de coagulação, em comparação com a linha de base. Houve correlação positiva entre UPCR de linha de base e ferretina, e uma correlação negativa entre os valores UPCR de linha de base e valores de sódio.	A síndrome nefrítica induzida pelo COVID-19 pode ocorrer principalmente devido ao envolvimento tubulointersticial e muitas vezes resulta em remissão espontânea. No entanto, por que esses achados não estavam presentes em todos os pacientes que não tinham comorbidades não é claro.

<p>(4) Estudo de coorte retrospectivo, n=1.392</p>	<p>Avaliar a incidência, os fatores de risco e o prognóstico da LRA em pacientes adultos com COVID-19 em um hospital universitário terciário.</p>	<p>Um total de 7% (99 de 1.392) dos pacientes desenvolveram LRA durante a hospitalização, 40% (40 de 99) dos quais ocorreu dentro de 1 semana após a admissão. A mortalidade intra-hospitalar em pacientes com estagio 1, estagio 2 e estagio 3 de LRA foi de 62%, 77% e 80%, respectivamente. LRA foi associada à mortalidade intra-hospitalar, mesmo após ajuste para fatores de confusão (OR, 5,12; IC 95%, 2,70 a 9,72).</p>	<p>A LRA é incomum, mas acarreta alta mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19.</p>
<p>(5) Estudo descritivo retrospectivo, n=247</p>	<p>Descrever as características clínicas dos pacientes com COVID-19 internados no HTAA.</p>	<p>Do total de 247 pacientes internados, a maioria consistia em estágio clínico 1 (43%) e estágio 2 (39%) da doença. Pacientes mais velhos, diabetes mellitus, hipertensão, doenças cardiovasculares e doença renal crônica foram encontrados mais comuns entre os pacientes com doença grave. A lesão renal aguda (LRA) foi uma complicação significativa, com 31% do estágio clínico 3 e acima desenvolveram LRA e 44% deles necessitando de hemodiálise. O tempo médio de depuração virológica foi de 15 dias a partir do início da doença e os pacientes assintomáticos tiveram um tempo de depuração mais longo.</p>	<p>COVID-19 apresentou um amplo espectro de padrões clínicos. CPR foi um valioso preditor de doença grave. Neste estudo, o risco e a gravidade da lesão renal aguda foram considerados mais elevados. Uma maior duração da depuração virológica foi observada entre os pacientes assintomáticos.</p>
<p>(6) Estudo observacional prospectivo, n=226</p>	<p>Determinar os desfechos e complicações dos pacientes com COVID-19 e a intensidade dos tratamentos que esses pacientes recebem.</p>	<p>Entre todos os pacientes, 155 (68,6%) tinha pelo menos uma doença coexistente, e seu escore de avaliação de falência de órgãos sequencial era de 4 (2-8). Danos na função do órgão foram encontrados na maioria dos pacientes. ARDS em 161 (71,2%) pacientes, choque séptico em 34 (15,0%) pacientes, lesão renal aguda ocorreu em 57 (25,2%) pacientes, lesão cardíaca em 61 (27,0%) pacientes e linfocitopenia em 160 (70,8%) pacientes. Do total de pacientes estudados, 85 (37,6%) receberam ventilação mecânica invasiva, incluindo 14 (6,2%) tratado com oxigenação de membrana extracorpórea (ECMO) ao mesmo tempo, 20 (8,8%) receberam ventilação mecânica não invasiva, e 24 (10,6%) recebeu terapia de substituição renal contínua. Até 9 de abril de 2020, 87 (38,5%) pacientes morreram e 15 (6,7%) ainda estavam no hospital.</p>	<p>Pacientes gravemente doentes com COVID-19 estão associados a um maior risco de complicações graves e precisam receber um nível intensivo de tratamentos. O COVID-19 representa uma grande pressão sobre os recursos de cuidados críticos nos hospitais.</p>
<p>(7) Estudo de coorte retrospectivo, n=5.449</p>	<p>Descrever a apresentação, fatores de risco e desfechos de LRA em pacientes internados com COVID-19.</p>	<p>Dos 5.449 pacientes acometidos com COVID-19, a LRA desenvolveu-se em 1.993 (36,6%). Os estágios de pico da LRA foram o estágio 1 em 46,5%, estágio 2 em 22,4% e estágio 3 em 31,1%. Destes, 14,3% necessitaram de terapia renal de substituição (TRS). A LRA foi observada principalmente em pacientes com COVID-19 com insuficiência</p>	<p>A LRA ocorre com frequência entre pacientes com doença de COVID-19. Ocorre precocemente e em associação temporal com insuficiência respiratória e</p>

		respiratória, com 89,7% dos pacientes em ventilação mecânica desenvolvendo LRA em comparação com 21,7% dos pacientes não ventilados. 276/285 (96,8%) dos pacientes que necessitaram de TRS estavam em ventiladores. Dos pacientes que necessitaram de ventilação e desenvolveram LRA, 52,2% iniciaram a LRA em até 24 horas após a intubação. Os fatores de risco para LRA incluíram idade avançada, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, raça negra, hipertensão e necessidade de ventilação e medicamentos vasopressores. Entre os pacientes com LRA, 694 morreram (35%), 519 (26%) tiveram alta e 780 (39%) ainda estavam hospitalizados.	está associada a um mau prognóstico.
(8) Estudo observacional retrospectivo, n=4.610	Avaliar a incidência de IRA, fatores de risco e desfechos para pacientes com e sem COVID-19 que foram hospitalizados e os comparar com uma coorte histórica de pacientes hospitalizados um ano antes no mesmo sistema de saúde.	Maior incidência de LRA entre pacientes com COVID-19 em comparação com a coorte histórica (56,9% vs. 25,1%, respectivamente). Pacientes com LRA e COVID-19 eram mais propensos do que aqueles sem COVID-19 a necessitar de Terapia de Substituição Renal (TRS) e eram menos propensos a recuperar a função renal. O desenvolvimento da LRA foi significativamente associado ao sexo masculino, raça negra e idade avançada (>50 anos). Sexo masculino e idade >50 anos associados ao desfecho composto e TRS ou mortalidade, independente do status e COVID-19. Fatores que foram preditivos de estágio 2 ou 3 de LRA incluíram frequência respiratória inicial, contagem de leucócitos, proporção de neutrófilos/linfócitos e nível de desidrogenase láctica.	Os pacientes hospitalizados com COVID-19 tiveram uma maior incidência de LRA grave em comparação com os controles. Os sinais vitais na admissão e os dados laboratoriais podem ser úteis para estratos de risco cáton para prever LRA grave. Embora sexo masculino, raça negra e idade avançada estejam associados ao desenvolvimento de LRA, essas associações não foram exclusivas do COVID-19.
(9) Estudo observacional prospectivo, n=23	Avaliar a incidência de LRA e sua associação com biomarcadores urinários em pacientes com COVID-19 hospitalizados.	A idade mediana foi de 60 anos; 82,6% do sexo masculino. Doze (52,2%) pacientes desenvolveram LRA em estágio 1 em uma mediana de 4 (intervalo de 2 a 6) dias após a admissão. Dez dos 12 casos com LRA foram tratados na UTI. Sete (58,3%) pacientes apresentaram reversão da IRA <7 dias após admissão. Entre cinco pacientes com LRA sem reversão, um progrediu do estágio 1 para o estágio 2 e quatro progrediram do estágio 1 para o estágio 3 em uma mediana de 10 (variação de 8-11) dias após admissão como uma seqüela de choque séptico; três necessitaram de terapia de substituição renal (TRS) mas morreram. A comorbidade foi mais comum entre os pacientes que posteriormente desenvolveram LRA em comparação com aqueles que não o fizeram.	A LRA era comum em COVID-19. A maioria dos pacientes apresentaram aumento da proteinúria na admissão, indicando dano tubular. A progressão da IRA foi geralmente uniforme e bifásica em 7-14 dias após a admissão na UTI como seqüela do choque séptico; os pacientes eram mais propensos a ter maior excreção de microglobulina e níveis de necessidade de RRT e morte eram comuns.

Quanto ao desenho da pesquisa, observou-se que os nove estudos eram originais, sendo todos classificados como observacionais. Dentre estes estudos, têm-se 5 estudos coortes (55,5%), 3 descritivos (33,3%) e 1 caso-controle (11,2%). Dados se encontram presentes no quadro 1. Deve-se notar que todos os artigos selecionados fizeram referência à LRA, SARS-CoV-2 e COVID-19, de acordo com as evidências mais recentes. Os principais resultados obtidos através dos estudos estão sintetizados no quadro 2.

3.2 DISCUSSÃO

O mecanismo de lesão renal atribuído ao SARS-CoV-02 ainda não está bem elucidado, apesar de demonstrar ser multifatorial, envolvendo mecanismos relacionados à hipóxia sistêmica, anormalidades de coagulação, sepse, alta liberação de citocinas, ou mesmo destruição celular devido à alta virulência na corrente sanguínea (MUBARAK, 2020).

O vírus mostra tropismo pelo receptor enzimático conversor de angiotensina 2 (ACE2), conectando-se a ele através de uma proteína, denominada Spike (S), presente em seu esqueleto, que promove a entrada na célula e sua ação citopática. Além disso, o vírus tem um efeito inibidor na enzima, interferindo em ações citoprotetoras (TOLOUIAN et al., 2020; HUANG et al., 2020; HIRSCH et al., 2020).

A expressão do receptor ACE2 é encontrada em muitos tecidos extrapulmonares, como nos pulmões, rins, coração e intestino, localizando-se nos rins principalmente na região dos túbulos proximais e podócitos, sendo os antígenos do SARS-CoV-2 acumulados nos túbulos renais, sugerindo que o vírus infecta diretamente o rim humano, induzindo lesão renal aguda (LRA) e contribuindo para propagação viral no organismo (TOLOUIAN et al., 2020; WEISS et al., 2020).

Ressalta-se outro possível mecanismo de lesão tecidual renal por COVID-19, que ocorre de forma secundária devido à sepse por inflamação excessiva, estresse mitocondrial e apoptose, acarretando um quadro de hipovolemia, aumentando a hipoperfusão tecidual dos rins e LRA (FERRANDO et al., 2020). Além da terapia hospitalar, que pode cursar com possível LRA relacionada à farmacoterapia (HUSAIN-SYED et al., 2020).

Nos artigos selecionados para esta revisão, o número (n) das populações compostas pelos pacientes com COVID-19 e internados em unidades hospitalares, variou entre 21 e 5.449 pessoas. Em relação ao perfil clínico e sociodemográfico dessas amostras, de um modo geral, os pacientes possuíam uma média de idade de 42 a 70 anos. Em sua grande

maioria, homens, variando entre 57,1% a 71,4%. Apresentando variáveis condições de saúde, com ou sem comorbidades clínicas (SOH et al., 2020; DHEIR et al., 2020).

De acordo com Fisher (2020), em seu estudo sobre LRA em pacientes hospitalizados com e sem COVID-19, demonstra que a LRA tem maior incidência em pacientes mais velhos (média - 67,1 anos), numa proporção maior em homens (57,3%), e negros (40,5%).

Ademais, os estudos revisados, os fatores de risco mais claros para o desenvolvimento de LRA foram os indicadores de COVID-19 grave, com necessidade de suporte ventilatório ou tratamento com drogas vasopressoras (WEISS et al., 2020). Sendo a idade avançada, sexo masculino, raça negra, IMC elevado, diabetes mellitus, creatinina sérica elevada, linfopenia, D-dímero elevado, proteína C reativa de alta sensibilidade e níveis de lactose desidrogenase, os principais fatores de risco para resultados geralmente ruins de COVID-19, associados à um risco aumentado de LRA (CHENG et al., 2020).

Destarte, os achados de Alberici et al., (2020), sugeriram que a gravidade da pneumonia foi o principal fator de risco para o desenvolvimento da LRA em pacientes COVID-19.

Os sinais e sintomas mais prevalentes manifestados pelos pacientes foram: febre, acometendo em até 82,61% (380/460) dos pacientes sobreviventes, e 84,24% (171/203) dos pacientes não-sobreviventes; tosse, em até 61,74% (284/460) nos pacientes sobreviventes, e 57,64% (117/203) nos pacientes não sobreviventes; dispneia em 70,43% (324/460) nos pacientes sobreviventes, e 75,37% (153/203) nos pacientes não-sobreviventes; mialgia expressa em 17,39% (80/460) e 14,29% (29/203) nos pacientes sobreviventes e não-sobreviventes, respectivamente; cefaleia foi um dos sintomas mais incomuns manifestado pelos pacientes, cerca e 7,39% (34/460) nos sobreviventes, e 6,40% (13/203) nos pacientes não-sobreviventes; diarreia ocorreu em 9,7% da população do estudo e anosmia foi relatada mais comumente entre pacientes com doença mais leve (FERRANDO et al., 2020; SOH et al., 2020).

Importante ressaltar que tais sintomas já foram inferidos pela OMS como altamente relacionados à doença (OMS, 2020).

Os parâmetros renais foram avaliados nos estudos com o objetivo de investigar os indicadores de lesão renal para rastrear possíveis comprometimentos renais nos pacientes com COVID-19, tais pesquisas demonstraram que a creatinina sérica elevada foi o achado mais comum nos infectados pelo vírus, evidenciando um aumento de 50% na creatinina sérica em 14 dias ou durante todo o período de internação e permaneceu como fator de risco para óbito hospitalar, além disso, a hematúria e proteinúria foram achados prevalentes na

admissão de pacientes com COVID-19 (877/1392), indicando alta probabilidade de dano renal causado pelo vírus (CHENG et al., 2020).

De acordo com Cui et al., (2020), 10% dos pacientes estudados tiveram creatinina elevada (>133 umol/L) na admissão, indicando que esses pacientes eram portadores de lesão renal nos estágios iniciais e apresentavam elevada probabilidade de progressão para LRA. Segundo Husain-syed et al., (2020), a identificação de biomarcadores urinários estão aumentados no estresse / dano renal em pacientes sem LRA subsequente, sugerindo que a lesão renal subclínica pode ser comum em COVID-19 e requer uma investigação mais aprofundada.

De acordo com os estudos analisados, a incidência de LRA em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 é elevada, ocorrendo em até 56,9% dos pacientes hospitalizados, a maioria dos casos se desenvolveu no início do curso, com 37,3% sendo admitidos com LRA ou desenvolveram nas 24 horas após a admissão (HIRSCH et al., 2020).

O tempo de início da LRA caracterizou duas populações diferentes, pacientes com LRA tardia (início após 72 horas após admissão) teve uma taxa de mortalidade alta e tempo de internação significativamente mais longo do que pacientes com LRA precoce (CUI et al., 2020).

O máximo de pacientes do grupo LRA são críticos (52,4%) e tem um escore de SOFA de admissão mais alto (4,5 +- 2,1), tendo choque combinado (47,6%), portanto esses pacientes tem uma probabilidade maior de serem admitidos em uma unidade de terapia intensiva (75% vs 5%), receber vasopressores (76% vs 9%) e receber oxigenação por membrana extracorpórea durante a hospitalização (6% vs 0,4%) (RONCO et al., 2020).

A importante relação entre LRA e insuficiência respiratória é indicada pelas seguintes descobertas: primeiro, LRA grave ocorreu mais comumente em estreita proximidade temporal com o tempo de intubação e ventilação mecânica, em segundo lugar, a taxa de LRA foi de 89,7% entre os pacientes em ventiladores, em comparação com 21,7% entre outros pacientes, em terceiro, LRA grave (estágios 2 e 3) ocorreu em 65,5% dos pacientes em ventiladores, em comparação com 6,7% dos pacientes não ventilados e, por fim, quase todos os pacientes que necessitaram de terapia renal de substituição (TRS) estavam em suporte ventilatório (276/285 [96,8%]), tomados em conjunto, esses dados sugerem fortemente que a LRA, particularmente quando grave, é uma condição que ocorre entre pacientes com COVID-19 que também apresentam insuficiência respiratória (YU et al., 2020).

Os estágios de pico de LRA foram estágio 1 em 46,5%, estágio 2 em 22,4% e estágio 3 em 31,1%, dentre os quais 14,3% dos pacientes com LRA em estágio 3 necessitaram de

TRS. Entre esses pacientes, um total de 34% dos pacientes com LRA morreram no hospital, e a mortalidade no estágio 1, estágio 2 e estágio 3 de LRA foi de 34%, 64% e 91%, respectivamente, tais dados revelam que um aumento gradual no estágio conferiu um risco incremental de morte hospitalar, onde grande parte da LRA no estágio 1 representa baixo risco e está associada ao declínio da função renal sem danos renais (HIRSCH et al., 2020).

Corroborando com esses dados, Fisher et al. (2020) denotaram que pacientes com COVID-19 em estágio 3 são mais propensos a morte intra-hospitalar em comparação com pacientes negativos para COVID-19 com LRA em estágio 3 (52,1% vs 19,6%).

Ademais, Ferrando et al. (2020), evidenciou estágio 3 de LRA como o mais comum, diagnosticado em um a cada 3 pacientes, associado ao aumento do risco de mortalidade, evidenciando que 50% dos pacientes com essa complicação morreram na UTI, valor que subiu para 70% quando foram necessárias técnicas de reposição renal, sobretudo, nesta análise multivariada, o estágio 3 conferiu uma razão de chances de 1,9 para mortalidade na UTI, considerando que a previsão de mortalidade como referência era fraca e que essa complicação frequentemente aparecia precocemente, a LRA poderia apresentar um intensificador para realmente caracterizar o quadro clínico de um paciente COVID-19 individualmente.

Os pacientes com COVID-19 com LRA demonstraram um prognóstico extremamente ruim, provendo de uma taxa de mortalidade hospitalar de 72%, e a LRA foi um fator de risco independente de mortalidade intra-hospitalar, e para pacientes que requerem suporte dialítico, o prognóstico parece mais sombrio (CHENG et al., 2020).

Um dos estudos demonstrou que pacientes com LRA tiveram uma taxa de mortalidade consideravelmente maior quando apresentavam uma pontuação SOFA elevada, necessitavam de suporte respiratório ou apresentavam quadros de choque (RONCO et al., 2020).

Mediante a isso, Fisher et al., (2020), evidenciou uma taxa de mortalidade intra-hospitalar de 33,7% naqueles pacientes com LRA em comparação com 9,3% naqueles sem LRA, constatando o aumento significativo na taxa de mortalidade dos pacientes acometidos por LRA.

4. CONCLUSÃO

Mediante as evidências apresentadas, com base em estudos recentes, é plausível a grande contribuição renal como fator de impacto na evolução do COVID-19, não apenas como um complicador da gravidade, mas também como parte da cascata inicial do processo, exigindo uma investigação mais profunda usando biomarcadores convencionais de lesão renal e intervenção clínica mais agressiva em pacientes de risco, na tentativa de reduzir a mortalidade.

A incidência de LRA em pacientes com COVID-19 variou conforme estudos publicados, prevalecendo alta em sua grande maioria. O desenvolvimento de LRA mais tardio no curso da doença foi associado com maior tempo de internação, e os pacientes com LRA tiveram maior taxa de mortalidade hospitalar.

Desta forma, esta revisão concretiza a necessidade da formulação de novas pesquisas focadas em alterações renais e biomarcadores, uma vez que a detecção e o tratamento precoce podem contribuir para a diminuição da gravidade e mortalidade no COVID-19.

5. REFERÊNCIAS

ADAPA, S.; et al. COVID-19 Pandemic Causing Acute Kidney Injury and Impact on Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation. **Journal of Clinical Medicine Research**, v. 12, n. 6, p. 352-361, 2020.

ALBERICI, F.; et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia, **Kidney internacional**, v. 97, n. 6, p. 1083-1088, 2020.

ALBERICI, F.; et al. Management of patients on dialysis and with kidney transplantation during the SARS-COV-2 (COVID-19) pandemic in Brescia, **Kidney Int Rep**, v. 5, n. 5, p. 580-585, 2020.

CHENG, V. C.-C.; et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. **Clin Microbiol Rev**, v. 20, n. 4, p. 660-694, 2007.

CHENG, Y.; et al. The Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Acute Kidney Injury in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019. **Clin J Am Soc Nephrol**, v. 15, n. 10, p. 1394-1402, 2020.

CUI, X.; et al. Acute Kidney Injury in Patients with the Coronavirus Disease 2019: A Multicenter Study. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 45, n. 4, p. 612-622, 2020.

DHEIR, H.; et al. Is the COVID-19 disease associated with de novo nephritic syndrome? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 9, p. 1258-1263, 2020.

- FERRANDO, C.; et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. **Rev Esp Anestesiología Reanim**, v. 67, n 8, p. 425-437, 2020.
- FISHER, M.; et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 31, n. 9, p. 2145-2157, 2020.
- HIRSCH, J. S. et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. **Kidney International**, v. 98, n. 1, p. 209-218, 2020.
- HUANG, C.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.
- HUSAIN-SYED, F.; et al. Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019. **Nephrol Dial Transplant**, v. 35, n. 7, p. 1271, 2020.
- IOANNIDIS, J. P. A. Global perspective of COVID-19 epidemiology for a full-cycle pandemic. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 50, n. 12, p. e13421, 2020.
- MUBARAK, M.; NASRI, H. COVID-19 nephropathy; an emerging condition caused by novel coronavirus infection. **J Nephrothol**, v. 9, n. 3, p. e21, 2020.
- OMS. Organização Pan-Americana de Saúde. Organização Mundial Da Saúde. **A situação do Coronavírus (COVID-2019)**. Washington: OPAM/OMS; 2020.
- RONCO, C.; et al. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. **Nature Reviews Nefrologia**, v. 16, p. 308-310, 2020.
- SOH, T. V.; et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV2) patients in Hospital Tengku Ampuan Afzan. **Med J Malaysia**, v. 75, n. 5, p. 479-484, 2020.
- SOLEIMANI, M. Acute Kidney Injury in SARS-CoV-2 Infection: Direct Effect of Virus on Kidney Proximal Tubule Cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 9, p. 3275, 2020.
- TOLOUIAN, R.; et al. COVID-19 interactions with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment. **Journal of Renal Injury Prevention**, v. 9, n. 2, p. e19-e19, 2020.
- WEISS, P.; MURDOCH, D. R.. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1014-1015, 2020.
- XU, J.; et al. Systematic Comparison of Two Animal-to-Human Transmitted Human Coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. **Virus**, v. 12, n. 2, p. e244, 2020.
- YIN, C. Genotyping coronavirus SARS-CoV-2: methods and implications. **Gnomics**, v. 112, n. 5, p. 3588-3596, 2020.
- YU, Y.; et al. Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. **Crit Care**, v. 24, p. 1-10, 2020.
- ZHOU, F.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.
- ZHU, N.; et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, p. 733-742, 2020.