

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE FARMÁCIA

Karoline Zermiani

Lesão renal aguda na infecção por SARS-CoV-2: revisão narrativa da literatura

Florianópolis

2021

Karoline Zermiani

Lesão renal aguda na infecção por SARS-CoV-2: revisão narrativa da literatura

Trabalho Conclusão do Curso de Graduação em Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.
Orientadora: Profa. Dirleise Colle, Dra..

Florianópolis

2021

Ficha de identificação da obra Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Zermiani, Karoline

Lesão renal aguda na infecção por SARS-CoV-2: revisão narrativa da literatura / Karoline Zermiani ; orientadora, Dirleise Colle, 2021.

76 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2021.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Lesão renal aguda . 3. COVID-19. 4. SARS-CoV-2. I. Colle, Dirleise. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Karoline Zermiani

Lesão renal aguda na infecção por SARS-CoV-2: revisão narrativa da literatura

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Farmacêutico e aprovado em sua forma final pelo Curso de Graduação em Farmácia.

Florianópolis, 14 de maio de 2021.

Prof. Marení Rocha Farias, Dra.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Profª. Dirleise Colle, Dra
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Marcos José Machado, Dr.
Avaliador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Roberto Ferreira de Melo, Dr.
Avaliador
Universidade Federal de Santa Catarina

Este trabalho é dedicado aos meus amados pais, Claudia e Nilton.

AGRADECIMENTOS

A minha família, Nilton, Claudia e Lucas, por serem a base de tudo na minha vida. Agradeço por todo amor, carinho, paciência, por sempre me apoiarem e acreditarem em mim e pelos incansáveis esforços para eu chegar até aqui. Obrigada do fundo do meu coração, sem vocês nada seria possível. Vocês são os melhores do mundo, amo muito vocês.

Ao meu namorado, Harysonn, por todo amor e companheirismo. Obrigada por sempre estar do meu lado me incentivando e motivando a correr atrás dos meus sonhos. Agradeço por todos momentos que compartilhamos, te conhecer na UFSC fez tudo se tornar ainda mais incrível. Te amo muito.

Aos meus amigos, em especial Ana Alicia, Carolina Ignácio, Douglas, Giovanna e Karen por estarem presentes na melhor fase da minha vida e por fazerem com que ela se tornasse inesquecível. Amo vocês.

À Professora Dirleise Colle, obrigada por ter aceitado ser minha orientadora, por toda paciência, todos os ensinamentos compartilhados e por ter acreditado em mim.

Aos membros da banca, por terem aceitado esse convite e pela contribuição feita a este trabalho.

À Universidade Federal de Santa Catarina e todos os seus professores que sempre proporcionaram um ensino de qualidade.

A Deus, por iluminar meu caminho todos os dias e permitir que tudo isso acontecesse.

"Os sonhos não determinam o lugar que você vai estar, mas produzem a força necessária para o tirar do lugar em que está" (CURY, 2015).

RESUMO

A lesão renal aguda (LRA) é caracterizada por uma redução da taxa de filtração glomerular, gerando um acúmulo de produtos do metabolismo do nitrogênio, como creatinina e ureia no sangue e uma diminuição no volume urinário. Após o surgimento de casos da COVID-19, diversos artigos da literatura vêm apontando para as manifestações renais em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, com um destaque para o desenvolvimento de LRA. Este trabalho, uma revisão narrativa da literatura, revisou e discutiu os impactos da infecção por SARS-CoV-2 sobre a função renal, com particular ênfase na LRA. Foram realizadas buscas de artigos científicos nas bases de dados PubMed e SciELO e foram incluídos 49 artigos nessa revisão, sendo considerados estudos observacionais e de coorte prospectivos e retrospectivos; estudos realizados com pacientes acima de 18 anos com diagnóstico confirmado para COVID-19 e diagnosticados com LRA, segundo os critérios KDIGO, AKIN ou RIFLE. A partir da análise dos 49 artigos incluídos, a LRA foi identificada em 16344 (33,22%) dos 49185 pacientes com COVID-19. Foi constatado que entre os pacientes COVID-19 positivos internados em unidade de terapia intensiva (UTI), há uma maior incidência de LRA, em comparação com os pacientes hospitalizados. Além disso, há uma maior porcentagem de pacientes com LRA e com LRA estágio 3 internados em UTIs em relação à porcentagem de pacientes com lesão renal hospitalizados. A terapia renal substitutiva (TRS) foi necessária em 17,84% dos 15969 pacientes analisados, com uma maior necessidade de TRS em pacientes em UTI (35,62%) em comparação aos hospitalizados (14,45%). Em relação a mortalidade, 45,57% de 15656 pacientes foram a óbito, sendo prevalente entre os pacientes que se encontravam em UTIs (56,97%) em comparação aos pacientes hospitalizados (43,29%). Já em relação às alterações em exames laboratoriais, a proteinúria foi mais comum em pacientes com COVID-19 que desenvolveram LRA e a hematuria também foi prevalente em pacientes com COVID-19 e LRA em comparação aos pacientes COVID-19 sem LRA. A partir dessa revisão constata-se que, até o presente momento, a LRA é uma condição comum em pacientes com a infecção por SARS-CoV-2, a qual possivelmente aumenta a necessidade de TRS e a mortalidade entre os pacientes COVID-19. Considerando a importância da manutenção da integridade renal, mais pesquisas no tema são necessárias para melhorar a compreensão da LRA em casos de COVID-19 e seu impacto na saúde. O entendimento da relação entre a COVID-19 e o desenvolvimento de LRA é de fundamental importância para auxiliar tanto na busca por diagnósticos mais ágeis, quanto por tratamentos eficazes, minimizando ao máximo possíveis desfechos desfavoráveis.

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

ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is characterized by a reduction in the glomerular filtration rate, generating an accumulation of products of nitrogen metabolism, such as creatinine and urea in the blood and a decrease in urinary volume. After the emergence of cases of COVID-19, several studies in the literature have been pointing to renal manifestations in individuals infected with SARS-CoV-2, with an emphasis on the development of AKI. This study, a narrative review of the literature, reviewed and discussed the impacts of SARS-CoV-2 infection on kidney function, with particular emphasis on AKI. The searches for scientific articles were carried out in the PubMed and SciELO databases and 49 articles were included in this review (prospective and retrospective observational and cohort studies, carried out with patients over 18 years of age with a confirmed diagnosis for COVID-19 and diagnosed with AKI, according to the KDIGO, AKIN or RIFLE criteria). From the analysis of the 49 included articles, AKI was identified in 16344 (33.22%) of the 49185 patients with COVID-19. It was found that among patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit (ICU), there is a higher incidence of AKI, compared to hospitalized patients. In addition, there is a higher percentage of patients with AKI and with stage 3 AKI hospitalized in ICUs in relation to the percentage of patients with kidney injury hospitalized. Renal replacement therapy (RRT) was required in 17.84% of the 15969 patients analyzed, with a greater need for RRT in ICU patients (35.62%) compared to hospitalized patients (14.45%). Regarding mortality, 45.57% of 15656 patients died, being prevalent among patients who were in ICUs (56.97%) compared to hospitalized patients (43.29%). Regarding changes in laboratory tests, proteinuria was more common in patients with COVID-19 who developed AKI, and hematuria was also prevalent in patients with COVID-19 and AKI compared to COVID-19 patients without AKI. Based on this review, it appears that AKI is a common condition in patients with SARS-CoV-2 infection, which possibly increases the need for RRT and mortality in COVID-19 patients. Considering the importance of maintaining renal integrity, further research on this topic is needed to improve the understanding of AKI in COVID-19 and its impact on human health. The understanding of the relationship between COVID-19 and AKI development is crucial in the search for early diagnosis and more effective treatments, in order to minimize adverse outcomes.

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.A. Óbitos por COVID-19 no Brasil	18
Figura 1.B. Óbitos por COVID-19 no Brasil	18
Figura 2. Mecanismo de entrada do vírus SARS-CoV-2 nas células.....	20
Figura 3. Efeitos da COVID-19 no rim.....	25
Figura 4. Metodologia de seleção dos artigos do estudo.....	30
Figura 5. Distribuição das referências bibliográficas de acordo com o continente em que foram realizados os estudos.....	31
Figura 6. Número de pacientes diagnosticados com COVID-19 e COVID-19 mais LRA.....	33
Figura 7. Número de pacientes de acordo com o estágio da LRA	33
Figura 8. Porcentagem de pacientes com LRA que se encontravam internados em UTI ou hospitalizados	35
Figura 9. Porcentagem de pacientes de acordo com o estágio da LRA em relação à condição de internação	35
Figura 10. Número de pacientes com LRA que necessitaram de TRS em comparação com os pacientes com LRA que não necessitaram, segundo a condição de internação	38
Figura 11. Porcentagem de pacientes com LRA que necessitaram de TRS, segundo a condição de internação	38
Figura 12. Número de pacientes com LRA que foram a óbito em comparação com os pacientes que não foram a óbito, segundo a condição de internação.....	39
Figura 13. Porcentagem de pacientes com LRA que foram a óbito, segundo a condição de internação	40
Figura 14. Número de pacientes com LRA que apresentavam DRC em comparação com os pacientes com LRA sem DRC	41
Figura 15. Porcentagem de pacientes com COVID-19 ou COVID-19 e LRA que desenvolveram proteinúria e hematúria	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação dos estágios da LRA, segundo os critérios KDIGO, AKIN e RIFLE	23
Tabela 2. Porcentagem de pacientes com proteinúria	43
Tabela 3. Porcentagem de pacientes com hematúria.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADQI	<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i>
AKIN	<i>Acute Kidney Injury Network</i>
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
CrS	Creatinina sérica
DRC	Doença Renal Crônica
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
KDIGO	<i>The Kidney Disease Improving Global Outcomes consensus classification</i>
LRA	Lesão Renal Aguda
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PF	Peptídeo de Fusão
RDB	Domínio de Ligação ao Receptor
RIFLE	<i>Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function and End-stage kidney disease</i>
RNA	Ácido ribonucleico
mRNA	RNA mensageiro
S	Proteína Spike
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2
TFG	Taxa de filtração glomerular
TMPRSS2	Serina Protease Transmembranar 2
TRS	Terapia renal substitutiva
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	A ORIGEM DO NOVO CORONAVÍRUS	15
1.2	EPIDEMIOLOGIA.....	16
1.3	SARS-CoV-2	19
1.4	LESÃO RENAL AGUDA.....	21
1.4.1	A COVID-19 e a lesão renal aguda	24
2	OBJETIVOS	27
2.1	OBJETIVO GERAL.....	27
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
3	METODOLOGIA.....	28
3.1	MÉTODOS DE BUSCA DOS ESTUDOS NA LITERATURA	28
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	28
3.3	SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS	28
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
4.1	PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS E CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUIDOS NA REVISÃO.....	30
4.1.1	Seleção dos artigos	30
4.1.2	Características gerais dos estudos.....	31
4.2	A LESÃO RENAL AGUDA NA COVID-19.....	32
4.2.1	Alterações em exames laboratoriais de pacientes com COVID-19 e LRA	41
5	CONCLUSÃO.....	47
	REFERÊNCIAS.....	48
	APÊNDICES.....	56

1 INTRODUÇÃO

1.1 A ORIGEM DO NOVO CORONAVÍRUS

Em dezembro de 2019, foram registrados os primeiros casos da doença COVID-19, causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2), decorrente de uma provável transmissão zoonótica em Wuhan, na China. Após o aparecimento dos primeiros casos, houve uma rápida propagação do vírus pela China, e em seguida em vários países, levando a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 11 de março de 2020, a declarar a COVID-19 uma pandemia global (LAM *et al.*, 2020; WHO, 2020).

O surgimento do SARS-CoV-2 ainda não está bem esclarecido, porém muitos dos primeiros casos estavam ligados a um mercado de frutos do mar em Wuhan, que comercializava animais selvagens. Uma das primeiras hipóteses relatadas é de que uma transmissão zoonótica possa ter ocorrido a partir de morcegos, pois estes são hospedeiros de muitos coronavírus (ALANAGREH; ALZOUGHLOOL; ATOUM, 2020). Um estudo realizado por Zhou *et al.* (2020) aponta que o genoma do SARS-CoV-2 e do coronavírus presente em morcegos *Rhinolophus affinis* (CoV-RaTG13) possuem 96,2% de similaridade. No entanto, publicações mais recentes, relatam que a incompatibilidade entre SARS-CoV-2 e os coronavírus de morcegos representa mais de 20 anos de evolução, sugerindo que esses coronavírus podem ser considerados apenas como o provável precursor evolutivo, mas não como o progenitor direto do SARS-CoV-2 (ZHANG; HOLMES, 2020).

Além disso, um estudo realizado por Lam *et al.* (2020) relatou que o coronavírus presente em pangolins malaios possui 97,4% de semelhança de aminoácidos, no domínio de ligação ao receptor (RDB), com o SARS-CoV-2, já o CoV-RaTG13 possui apenas 89,2%, sugerindo que ele não se liga eficientemente à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2, uma proteína transmembrana que é utilizada pelo vírus como receptor para entrar nas células) de humanos, embora possua maior similaridade no restante do genoma. Além disso, a sequência de aminoácidos da ECA2 de humanos e pangolins possuem 84,8% de semelhança, enquanto a sequência de humanos e morcegos possui 80,8-81,4%, concluindo então, que os pangolins podem ser os hospedeiros intermediários para o SARS-CoV-2. Contudo, nenhum dos animais estudados apresentaram sítios de clivagem polibásicos na junção S1 e S2,

subunidades da glicoproteína Spike que são encontradas no SARS-CoV-2 (ANDERSEN *et al.*, 2020; LAM *et al.*, 2020).

Outras hipóteses sugerem que a seleção natural do vírus ocorreu em humanos após a transferência zoonótica, ou seja, a adaptação do vírus ocorreu através da transmissão de pessoa para pessoa, até que atingisse um número elevado de casos e fosse identificado. Essa hipótese explicaria a ausência de sítios de clivagem polibásico nos vírus presentes nos animais, pois estes podem ter surgido durante a adaptação em humanos (ANDERSEN *et al.*, 2020). Por fim, há uma hipótese de uma possível liberação laboratorial, onde o SARS-CoV-2 adquiriu mutações durante passagens em culturas de células, porém as hipóteses anteriores possuem explicações mais conclusivas. Além disso, para que ocorresse a adaptação em culturas de células, um vírus progenitor muito semelhante deveria estar isolado e o surgimento dos sítios de clivagem polibásico só ocorreriam em culturas de células com ECA2, e essas situações não são descritas (ANDERSEN *et al.*, 2020).

No dia 30 de março de 2021, após a investigação de todas as hipóteses de origem do novo coronavírus a OMS publicou um relatório denominado "*WHO- Convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part*", onde para cada uma das possíveis vias de origem, a equipe realizou uma avaliação de risco qualitativa, por meio de evidências científicas, sendo considerada a classificação de muito provável a extremamente improvável: (1) por meio de um hospedeiro intermediário; (2) introdução zoonótica direta; (3) introdução por meio da cadeia alimentar/fria; e (4) introdução resultante de um incidente de laboratório. Concluiu-se que a hipótese mais provável foi a partir de uma linhagem de morcego por meio de um hospedeiro intermediário não identificado que apresente frequente contato com humanos, no qual o vírus progenitor pode ter circulado sem ser detectado por décadas, contudo foram recomendados mais pesquisas entorno do assunto (WHO,2021).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

De acordo com a OMS, no dia 01 de dezembro de 2020, o número de casos de COVID-19 no mundo havia ultrapassado a marca de 61,8 milhões de casos, com mais de 1,4 milhão de mortes (WHO, 2020). Cinco meses depois, no dia 04 de maio de 2021, o mundo vivência a segunda onda da pandemia, onde o número de casos ultrapassa 151,8 milhões e mais de 3,1 milhões de mortes, sendo essas localizadas principalmente nas Américas (48%) e

na Europa (34%). A taxa de letalidade mundial foi de 2,1%; contudo, deve-se considerar que essa taxa varia entre os países (WHO, 2021).

Entre os países que acumulavam maior número de casos até o dia 27 de abril de 2021, estavam os Estados Unidos, Índia, Brasil e França. Já os que acumulavam maior número de mortes, até a mesma data, foram Estados Unidos, Brasil, México e Índia (WHO, 2021).

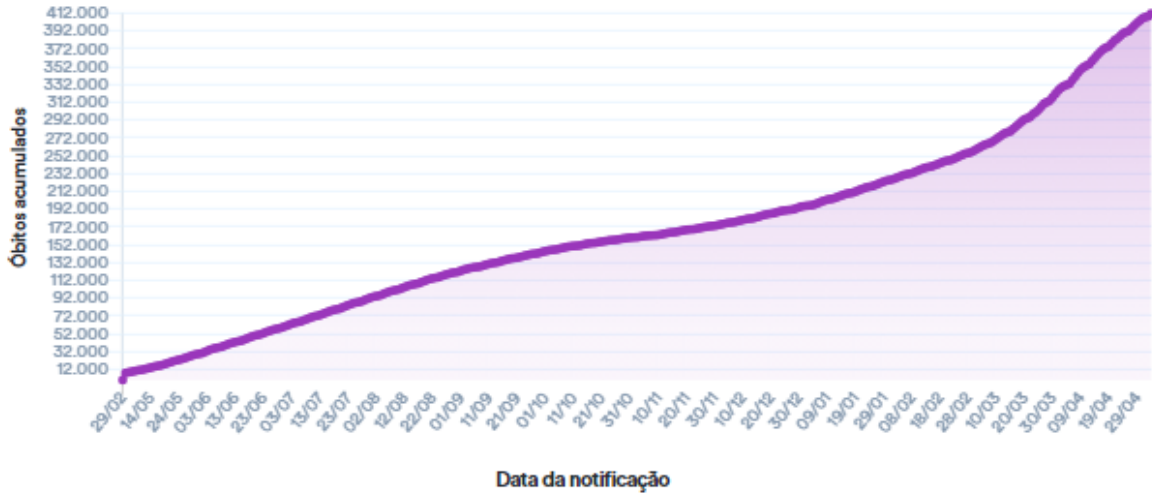
A taxa de transmissão foi estimada em 2,2, ou seja, cada paciente infectado pode transmitir para outras 2,2 pessoas, porém essa taxa varia de acordo com as medidas de contenção adotadas pelos diferentes países e estágio da pandemia (LI *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2 pode infectar pessoas de qualquer idade, com um maior número de casos em pacientes entre 30 e 79 anos e do sexo masculino. No entanto, pacientes que apresentam os casos mais graves e necessitam de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) tendem a ser os mais idosos (WANG *et al.*, 2020a; WU; MCGOOGAN, 2020). A COVID-19 é uma doença que pode se manifestar em diferentes formas, desde casos assintomáticos até casos graves. Um estudo realizado no Vietnã apontou que 43% dos pacientes positivos para o coronavírus são assintomáticos (CHAU *et al.*, 2020).

A mortalidade por COVID-19, na maior parte dos casos, está associada à idade avançada e a comorbidades, como hipertensão, doenças cardíacas, diabetes, insuficiência respiratória grave, infecções secundárias (PHUA *et al.*, 2020). Além disso, exames laboratoriais de pacientes com COVID-19, apresentam alterações como linfocitose e neutrofilia, níveis elevados de dímero D, creatina quinase e creatina, considerando que pacientes que evoluíram a óbito possuíam níveis mais elevados desses biomarcadores que os pacientes que sobreviveram (WANG *et al.*, 2020a).

No Brasil, até o dia 30 de novembro de 2020, o número de casos havia alcançado 6,3 milhões e mais de 173 mil mortes (BRASIL,2020). Já no dia 04 de maio de 2021, o número de casos ultrapassava 14,8 milhões com mais de 411 mil óbitos, e uma taxa de letalidade de 2,8% (Fig. 1). O estado de São Paulo, onde o primeiro caso do Brasil foi reportado, no dia 25 de fevereiro de 2020, apresentava o maior número de casos e óbitos confirmados, porém a mortalidade/100 mil habitantes, se encontrava maior no Amazonas com 305,9 óbitos por 100 mil habitantes, seguido de Rondônia com 295,5 óbitos por 100 mil habitantes. Já no estado de Santa Catarina até o dia 04 de maio de 2021, os casos ultrapassavam 896 mil e 13,7 mil mortes, com 192,5 óbitos a cada 100 mil habitantes (BRASIL,2021).

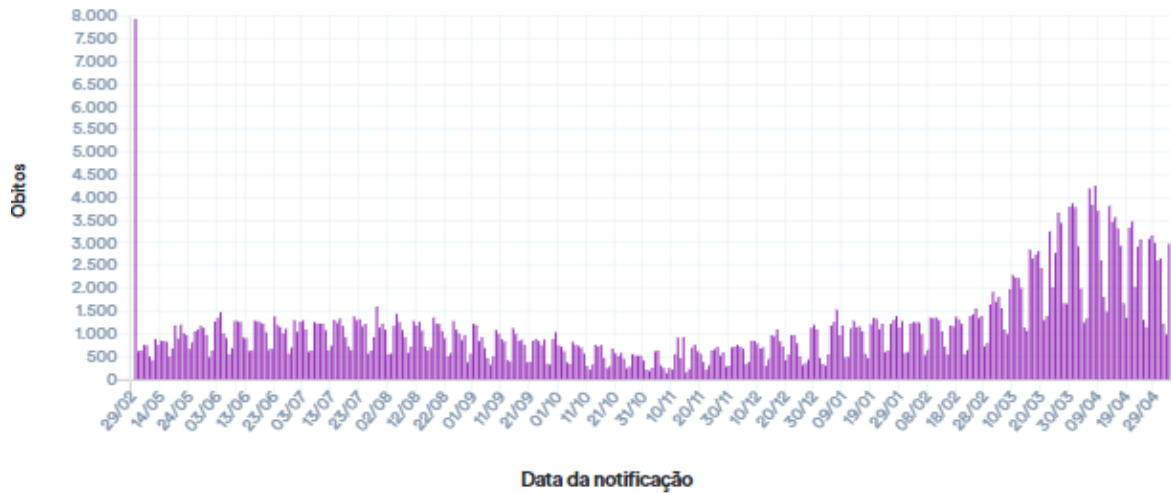
Figura 1. Óbitos por COVID-19 no Brasil

A)



Fonte: BRASIL,2021

B)



Fonte: BRASIL, 2021

(A) Número de óbitos acumulados por COVID-19 por data da notificação. (B) Número de óbitos por COVID-19 por data.

Um estudo realizado por Souza *et al.* (2020) analisou 67.180 casos hospitalizados por coronavírus no Brasil e relatou que 65,5% dos casos analisados ocorreram em pacientes maiores de 50 anos e apenas 2,2% em pacientes menores de 20 anos. O sexo masculino representou o maior número de casos. Da mesma forma, a maior porcentagem de casos fatais ocorreu em pacientes maiores de 50 anos e em pacientes do sexo masculino. Além disso, as

comorbidades mais prevalentes nos pacientes foram as doenças cardiovasculares e diabetes (SOUZA *et al.*, 2020).

1.3 SARS-CoV-2

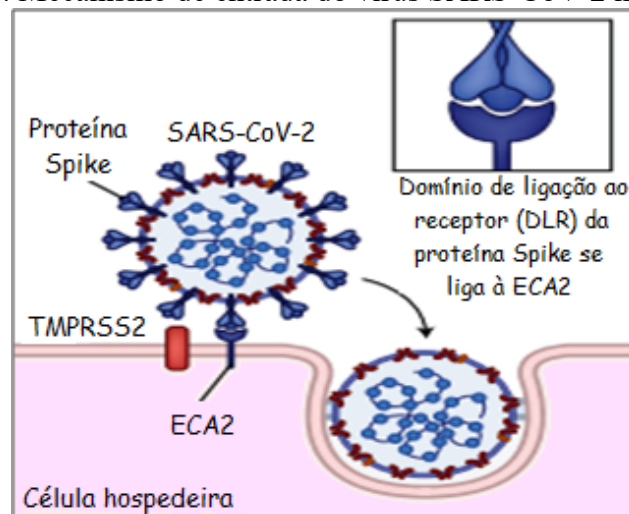
Os coronavírus possuem alta capacidade de infectar uma grande variedade de animais e humanos. Eles pertencem à família *Coronaviridae*, a qual é dividida em quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*. Todos os coronavírus capazes de infectar humanos são do gênero *Alphacoronavirus* e *Betacoronavirus* (NCBI, 2020; OMS, 2020). Entre esses, quatro frequentemente causam apenas sintomas de resfriado comum, pois infectam o trato respiratório superior; no entanto, o novo coronavírus SARS-CoV-2, juntamente com a Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus (SARS-CoV) e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), que ocorreram em 2003 e 2012, respectivamente, podem infectar o trato respiratório inferior, aumentando a taxa de mortalidade (TAY *et al.*, 2020).

O SARS-CoV-2 é um *Betacoronavirus* e sua transmissão ocorre principalmente por meio de gotículas respiratórias, que são liberadas por meio de tosse, espirros ou fala. Inicialmente, a entrada do SARS-CoV-2 por inalação é facilitada pela alta expressão de ECA2 na boca e na língua (PERICO *et al.*, 2020). Apesar do grande número de portadores assintomáticos do vírus, pesquisas indicam que a carga viral presente nesses pacientes é potencialmente transmissível, se tornando um desafio para o controle da pandemia (CHAU *et al.*, 2020). Em pacientes sintomáticos, após a transmissão, o período médio de incubação do COVID-19 é de aproximadamente 5 dias e as manifestações clínicas dos casos sintomáticos variam, as quais incluem geralmente febre, fadiga, mialgia, tosse seca e dispneia, além de sintomas menos comuns, como, dor de cabeça, diarreia, náuseas e vômitos, entre outros (WANG *et al.*, 2020a).

O SARS-CoV-2 possui estrutura em forma de coroa, devido a expressão de múltiplas glicoproteínas transmembrana, denominadas Spike (S). Estudos sugerem que o SARS-CoV-2 visa as mesmas células que o SARS-CoV, pelo fato de agirem no mesmo receptor, sendo então prováveis alvos do vírus, principalmente as células epiteliais das vias aéreas, células epiteliais alveolares, células endoteliais vasculares e macrófagos no pulmão, todas as quais expressam ECA2 (TAY *et al.*, 2020). Inicialmente, no contato do vírus com a célula hospedeira, ocorre a clivagem da glicoproteína S em duas subunidades S1 e S2, na presença

de serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2) ou outras proteases como a furina e catepsina B e L. A subunidade S1 possui um domínio amino-terminal e o domínio de ligação ao receptor (RDB), responsável pela ligação à proteína ECA2 (PLATTO; XUE; CARAFOLI, 2020; TAY *et al.*, 2020). Já a subunidade S2, ancora o vírus na membrana viral e expõe um peptídeo de fusão (FP) que promove a internalização do vírus através da fusão de membranas. A entrada do SARS-CoV-2 na célula também pode ocorrer por endocitose do vírus, através da formação de um endossomo (Fig.2) (PLATTO; XUE; CARAFOLI, 2020).

Figura 2. Mecanismo de entrada do vírus SARS-CoV-2 nas células



Fonte: Adaptado de GUPTA *et al.*, 2020

Ao entrar no organismo dos humanos, o SARS-CoV-2 se liga à ECA2 na célula hospedeira, por meio de suas glicoproteínas Spike, na presença de TMPRSS2.

Ao iniciar a replicação, o SARS-CoV-2 pode induzir a morte das células por piroptose, uma forma inflamatória de morte celular, que desencadeia respostas inflamatórias, com geração de citocinas pró inflamatórias e quimiocinas e recrutamento de macrófagos, monócitos, células T, causando consequentemente aumento da inflamação, gerando um ciclo de feedback pró inflamatório. Em respostas alteradas, esse processo evolui para um acúmulo de células imunes nos pulmões e uma superprodução de citocinas, que podem danificar o pulmão e outros órgãos (TAY *et al.*, 2020). Além disso, ao reduzir a expressão de ECA2, o vírus pode gerar alterações no sistema renina-angiotensina, que é essencial no controle da pressão arterial, controle de inflamação, equilíbrio hidroeletrólítico e permeabilidade vascular (GUPTA *et al.*, 2020).

A fim de evitar o aumento de casos e de mortes, diversas vacinas foram criadas, sendo essas desenvolvidas a partir do vírus inativado, RNA mensageiro (mRNA) ou vetor

viral, tendo a proteína Spike como alvo das duas últimas. Contudo, 23 mutações na proteína Spike do vírus já foram identificadas nas variantes do Reino Unido (B.1.1.7), da África do Sul (B.1.351) e de Manaus, Brasil (P.1), o que leva a uma preocupação mundial a respeito da eficácia das vacinas, necessitando um monitoramento constante (LI; LOU; FAN, 2021).

Essas mutações ocorrem devido ao elevado número de replicações do genoma em populações infectadas e o risco de erros nas replicações. Embora as mutações virais normalmente ocorram, a grande maioria é irrelevante para a aptidão viral, contudo, algumas podem tornar o vírus ainda mais potente. Pesquisas realizadas até o momento indicam que a mutação N501Y existe em todas as variantes B.1.1.7, B.1.351 e P.1 e aumenta a afinidade entre o RBD e a ACE2 em cerca de 7 vezes em relação à cepa encontrada na primeira onda. Além disso, a infecciosidade da variante B.1.1.7 parece ser de 30-50% maior (SUPASA *et al.*, 2021; LI; LOU; FAN, 2021).

Na maior parte dos casos da doença, a resposta imunológica resolve a infecção e há recuperação do paciente. Entretanto, em casos graves da COVID-19, há evolução para pneumonia ou síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Além do amplo comprometimento pulmonar, estudos sugerem que o sistema cardiovascular, hepatobiliar, gastrointestinal, neurológico, dermatológico, oftalmológico, endocrinológico, hematológico e renal também podem ser afetados pelo SARS-CoV-2 (GUPTA *et al.*, 2020; TAY *et al.*, 2020). Em relação ao sistema renal, a literatura mostra que as manifestações renais nos casos de COVID-19 se apresentam de formas variadas, desde proteinúria, hematúria até casos graves de lesão renal aguda (LRA) (GUPTA *et al.*, 2020). Nesta revisão serão abordados os impactos da infecção por SARS-CoV-2 sobre o sistema renal, com particular ênfase na LRA.

1.4 LESÃO RENAL AGUDA

A LRA é definida por "uma diminuição abrupta na função renal que inclui, mas não se limita à insuficiência renal aguda" (KDIGO, 2020), ou seja, a LRA substitui o termo insuficiência renal aguda, pelo fato da lesão renal ocorrer de forma contínua até a perda da função, onde poderá ser identificada através de exames laboratoriais (BELLOMO; A KELLUM; RONCO, 2012). Essa diminuição da função se caracteriza por uma redução da taxa de filtração glomerular, gerando um acúmulo de produtos do metabolismo do nitrogênio, como creatinina e ureia no sangue e uma diminuição no volume urinário (oligúria), que pode ocorrer dentro de alguns dias ou horas (BELLOMO; A KELLUM; RONCO, 2012).

Apesar dos avanços no entendimento da LRA estudos relatam que entre 10-15% de todos os pacientes que são hospitalizados desenvolvem LRA, com uma incidência ainda maior em pacientes admitidos em UTI, chegando até 50% nessas internações. Além disso, a LRA é associada a alta taxa de mortalidade, com risco relativo semelhante em todas as idades, apesar de menor sobrevida e menor chance de recuperação em pacientes mais velhos (RONCO; BELLOMO; A KELLUM, 2019).

A LRA é uma condição que possui diversas etiologias, e é tradicionalmente classificada como pré renal, renal e pós renal. A etiologia pré renal é causada principalmente, por uma diminuição da perfusão renal, originada geralmente por uma diminuição do fluxo sanguíneo nos rins, como na desidratação, no uso de diuréticos, sendo possivelmente reversível quando corrigida sua causa (RIELLA, 2012). Já a LRA de origem renal, é causada por fatores intrínsecos ao rim, sendo classificada segundo o local afetado: túbulos, interstício, vasos ou glomérulos; por exemplo, a LRA devido a nefrite intersticial é frequentemente causada por reações alérgicas a drogas, já a principal causa de dano tubular é de origem isquêmica ou tóxica. A LRA pós-renal ocorre por obstrução do trato urinário podendo ser causada por hipertrofia prostática, câncer de próstata, distúrbios retroperitoneais, bexiga neurogênica, entre outros, sendo reversível de acordo com o tempo de duração da obstrução (RIELLA, 2012). Contudo, nos últimos anos a classificação de LRA vem se tornando mais específica onde inclui descrições hepatorenais, cardiorrenais, nefrotóxica, LRA associada à sepse, entre outras (RONCO; BELLOMO; A KELLUM, 2019).

Na clínica, a LRA se apresenta nos pacientes principalmente de forma assintomática, com o surgimento de sintomas apenas nas fases avançadas da doença, onde os rins já estão perdendo suas funções, causando sonolência, enjoos, inchaço, falta de ar e tontura (LEVEY; JAMES, 2017). Para o diagnóstico, os pacientes podem apresentar uma doença aguda, como sepse, que é conhecida por se associar a LRA ou a função renal do paciente pode se apresentar anormal, durante um período desconhecido e o médico deve analisar se o paciente apresenta LRA, doença renal crônica (DRC) ou ambas.

De acordo com a KDIGO (2020), três critérios foram criados afim de estabelecer a definição e a classificação dos estágios da doença (Tabela 1). O primeiro critério foi criado pelo grupo *Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)*. Denominado RIFLE, este critério utiliza 3 categorias de lesões (*Risk, Injury, Failure*) e 2 categorias de resultados (*Loss of kidney function, and End-stage kidney disease*). Já a definição AKIN (*Acute Kidney Injury Network*), classificou os estágios de LRA em 1, 2 e 3 e adicionou mudanças menores na concentração de

creatinina sérica (CrS). E a definição do KDIGO (*The Kidney Disease Improving Global Outcomes consensus classification*), por sua vez, adicionou intervalos de tempo mais definitivos (MOORE; HSU; LIU, 2018).

A creatinina é o principal biomarcador da LRA e juntamente com o débito urinário são a base do diagnóstico de LRA, porém ela é um marcador insensível da taxa de filtração glomerular (TFG), pois pode ser modificada por diversos fatores como alimentação, sexo, idade, entre outros. Além disso, alterações na CrS são observadas apenas quando a TFG diminui em 50%. Contudo, apesar de não específica, a CrS está altamente ligada ao desfecho do paciente (RONCO; BELLOMO; A KELLUM, 2019; KOZA, 2016).

Tabela 1. Classificação dos estágios da LRA, segundo os critérios KDIGO, AKIN e RIFLE

Estágio da LRA	Débito urinário	KDIGO	AKIN	RIFLE
1	<0,5mL/kg/h por 6-12 h	CrS em 1,5-1,9 × VB em 7 dias ou aumento absoluto ≥0,3 mg/dL dentro de 48 h	CrS em 1,5-2 × VB ou aumento ≥0,3 mg/dL da CrS absoluta dentro de 48 h	Risco: aumento da CrS ≥1,5 × dentro de 7 dias, sustentado por ≥24 h
2	<0,5 mL/kg/h por 12 h	CrS em 2,0-2,9 × VB	CrS >2-3 × VB	Dano: Aumento da CrS ≥2
3	<0,3 mL/kg/h por ≥24 h ou anúria por ≥12 h	CrS ≥3,0 × VB, ou aumento da CrS em ≥4,0 mg/dL ou iniciação da TRS	CrS ≥3,0 × VB, ou aumento da CrS em ≥4,0 mg/dL (com aumento de 0,5 mg/dL) ou iniciação da TRS	Falha: Aumento da CrS ≥3,0 ou aumento da CrS em ≥4,0 mg/dL (com aumento de 0,5 mg/dL) ou iniciação da TRS Perda: Perda completa da função do rim por >4 semanas Doença renal em estágio terminal: por >3 meses

Fonte: Adaptado de MOORE; HSU; LIU, 2018

Notas: Abreviação das palavras - CrS: Creatinina sérica, VB: Valor basal, TRS: Terapia renal substitutiva

O tratamento da LRA é específico e realizado de acordo com a causa da doença, visando prevenir ou tratar as complicações. Os casos graves de LRA, onde os tratamentos não

são efetivos há necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) (LEVEY; JAMES, 2017). As formas disponíveis de TRS são: diálise contínua, intermitente e peritoneal. O momento da utilização da TRS não é bem definido, sendo necessário uma avaliação criteriosa do estado do paciente, níveis de potássio, estado de fluido, estado ácido-base, níveis de creatinina e ureia, produção de urina, curso da doença do paciente e complicações (RONCO; BELLOMO; A KELLUM, 2019).

1.4.1 A COVID-19 e a lesão renal aguda

Como mencionado anteriormente, diversos artigos da literatura vêm apontando para as manifestações renais em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. Dentre essas manifestações, destaca-se o desenvolvimento de LRA (GUPTA *et al.*, 2020).

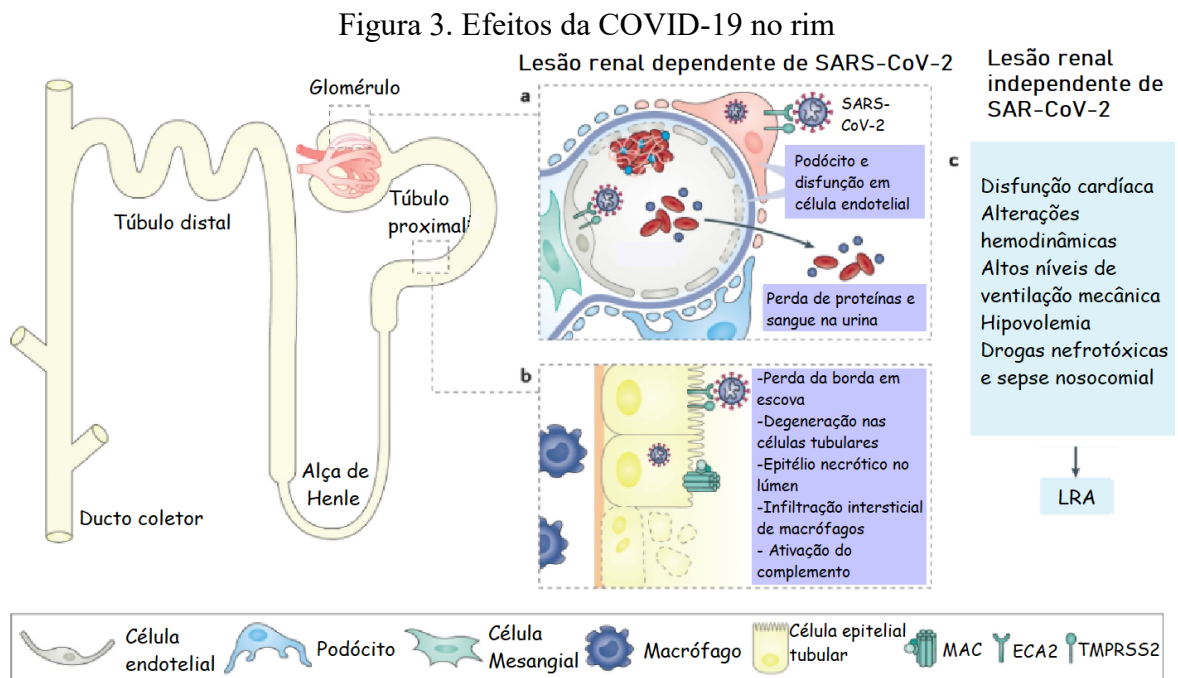
Desde o início da pandemia, a literatura vem relatando taxas variadas de pacientes com COVID-19 que desenvolveram LRA. Alguns dos maiores estudos realizados, apresentam resultados distintos. Guan *et al.* (2020) analisou o prontuário de 1099 pacientes hospitalizados e ambulatoriais de 30 províncias da China e apenas 6 (0,5%) pacientes desenvolveram LRA. Já dois estudos realizados nos Estados Unidos, com 5449 e 3993 pacientes, relataram que 36,6% e 46%, respectivamente, evoluíram para um quadro de LRA. Nestes artigos foi demonstrado que a LRA é prevalente em pacientes que estão em unidade de terapia intensiva e foi associada a maior mortalidade (HIRSCH *et al.*, 2020; CHAN *et al.*, 2020). As alterações urinárias mais comuns encontradas nos pacientes com COVID-19 foram proteinúria e hematúria. Além disso, a presença de células tubulares renais e cilindros granulares foi mais frequente na urina de pacientes que foram a óbito (BONETTI *et al.*, 2020).

Atualmente, diversos achados sugerem que a LRA em indivíduos com a COVID-19 pode ser causada por diferentes mecanismos. Primeiramente, a lesão direta causada pelo vírus no tecido renal é apoiada pelo fato do rim apresentar receptores ECA2 no epitélio tubular e nos podócitos (células epiteliais viscerais altamente especializadas que recobrem os capilares glomerulares) (PERICO *et al.*, 2020). Em um estudo *post-mortem* com 26 pacientes, onde 9 possuíam lesão renal, foi relatado perda da borda em escova e degeneração vacuolar nas células epiteliais tubulares, necrose no epitélio do lúmen e lesão endotelial. Além disso, foi evidenciado aglomerados de partículas semelhantes a coronavírus no epitélio tubular e nos podócitos, sugerindo uma provável ação direta do vírus no tecido renal (Fig.3) (SU *et al.*, 2020). Como os podócitos são componentes importantes da barreira de filtração glomerular,

restringindo a passagem de proteínas plasmáticas para a urina, a disfunção dessas células induzida por SARS-CoV-2 pode danificar a filtração glomerular, levando à proteinúria e hematúria, que são alterações frequentemente observadas nos pacientes com a infecção (PERICO *et al.*, 2020). Outro estudo feito por Braun *et al.* (2020) detectou o RNA do SARS-CoV-2 nos rins em 23 de 32 doentes com LRA, enquanto que os pacientes sem a lesão renal apresentaram uma frequência mais baixa do vírus.

Além disso, o uso da ECA2 pelo SARS-CoV-2 possivelmente pode induzir um aumento da sinalização de Angiotensina II, e gerar processos pró-inflamatórios e profibróticos no rim. A tempestade de citocinas geradas pelo SARS-CoV-2 também pode contribuir para as lesões renais (PERICO *et al.*, 2020). Ainda, Puelles *et al.* (2020) avaliou dados disponíveis publicamente e relatou que o RNA de genes que facilitam a infecção por SARS-CoV-2 como o RNA para *ECA2*, *TMPRSS2* e catepsina L é aumentado em múltiplos tipos de células renais o que também pode facilitar a lesão renal.

Além dos possíveis mecanismos diretos, há possibilidade de mecanismos inespecíficos contribuírem para o desenvolvimento da LRA em pacientes com COVID-19, como alterações hemodinâmicas, disfunção cardíaca, níveis altos de ventilação mecânica, hipovolemia, uso de drogas nefrotóxicas e sepse nosocomial (PERICO *et al.*, 2020).



Fonte: Adaptado de PERICO *et al.*, 2020

a - A lesão direta causada pelo vírus é apoiada pelo fato do rim apresentar receptores ECA2, no epitélio tubular e nos podócitos. **b** - Pacientes com COVID-19 que desenvolveram a lesão renal apresentam

perda de borda em escova e degeneração vacuolar em células epiteliais tubulares, necrose no epitélio do lúmen e ativação do complemento. c - Mecanismos não dependentes do vírus também podem ser responsáveis pela disfunção renal como disfunção cardíaca, alterações hemodinâmicas, altos níveis de ventilação mecânica, hipovolemia, drogas nefrotóxicas e sepse nosocomial resultando na lesão renal aguda (LRA).

Em conjunto, esses estudos sugerem que anormalidades renais são eventos comuns em pacientes com COVID-19 e parecem estar diretamente associadas a uma maior letalidade. Considerando a importância da manutenção da integridade da função renal, bem como, os impactos da infecção por SARS-CoV-2 sobre a saúde, torna-se relevante o melhor entendimento do envolvimento dos rins na fisiopatologia da COVID-19.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo revisar e discutir os impactos da infecção por SARS-CoV-2 sobre a função renal, com particular ênfase na lesão renal aguda, através de uma revisão narrativa da literatura.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Revisar a incidência de LRA em indivíduos com COVID-19.
- II. Revisar os principais desfechos dos casos de pacientes com COVID-19 que evoluíram para LRA.
- III. Revisar as alterações em exames laboratoriais como exame de urina, creatinina sérica e TFG em pacientes com COVID-19 que desenvolveram a lesão renal.

3 METODOLOGIA

3.1 MÉTODOS DE BUSCA DOS ESTUDOS NA LITERATURA

Este estudo é uma revisão narrativa da literatura, e consistiu na busca de artigos científicos nas bases de dados PubMed e SciELO, utilizando os seguintes termos MeSH ou palavra chave para seleção: "SARS-CoV-2", "COVID-19" e suas associações com "acute kidney injury" e "kidney".

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram adotados critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos artigos utilizados nesse trabalho. Para a inclusão de artigos científicos foram considerados os seguintes critérios: artigos completos publicados em português ou inglês; estudos observacionais e de coorte prospectivos e retrospectivos; estudos realizados com pacientes acima de 18 anos com diagnóstico confirmado para COVID-19 e diagnosticados com LRA, segundo os critérios KDIGO, AKIN ou RIFLE; estudos que avaliaram a incidência de LRA em pacientes com COVID-19. Para a exclusão de artigos científicos, foram utilizados os seguintes critérios: artigos duplicados; artigos em línguas diferentes das mencionadas anteriormente; artigos de relato de caso; revisões narrativas e sistemáticas com meta-análise; estudos realizados com pacientes com idade abaixo de 18 anos; estudos com foco em pacientes transplantados ou doentes renais crônicos.

3.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS

A seleção dos artigos foi realizada baseada nos critérios de inclusão e exclusão previamente descritos. Após a realização da busca nas bases de dados utilizando os termos MeSH, os artigos científicos encontrados foram analisados através da leitura do título e do resumo. Em seguida, foram selecionados os estudos que se enquadraram nos critérios de inclusão. Os trabalhos selecionados foram lidos na íntegra e avaliados de acordo com os critérios descritos anteriormente, em um processo de seleção final. Por fim, as informações relevantes para esse estudo foram extraídas e organizadas em planilhas do programa

Microsoft Excel 2013 e os resultados foram relatados na forma descritiva e na forma de tabelas e gráficos.

Os dados extraídos dos artigos selecionados foram: 1) Dados gerais: título do estudo, primeiro autor, mês e ano de publicação, país de origem do estudo e tipo do estudo. 2) Dados dos pacientes COVID-19 positivos: número de pacientes positivos para a infecção, idade média, sexo, principais comorbidades e condição dos sujeitos do estudo (se hospitalizados ou internados em UTI). 3) Dados dos pacientes COVID-19 positivos com LRA: critério utilizado para diagnóstico de LRA (AKIN, RIFLE ou KDIGO), número total de pacientes com LRA, número de pacientes em cada estágio da LRA, incidência da DRC nos pacientes, desfechos clínicos (terapia renal de substituição - TRS, óbitos). 4) Dados laboratoriais dos pacientes COVID-19 geral e COVID-19 com LRA: alterações no exame de urina, valor da creatinina sérica na admissão e se houve uma diminuição na TFG.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

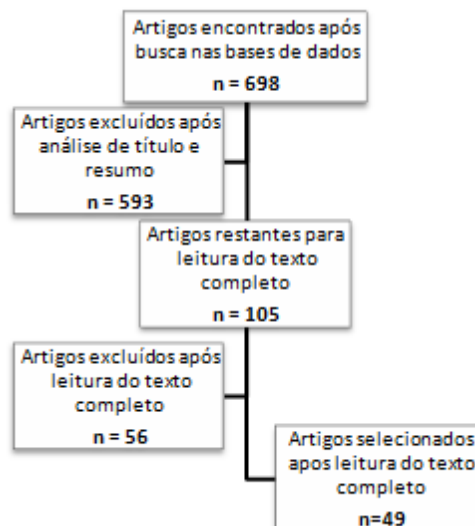
4.1 PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS E CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUIDOS NA REVISÃO

4.1.1 Seleção dos artigos

Para a realização desta revisão, foram utilizadas as bases de dados PubMed e SciELO, onde foram feitas buscas com os termos MeSH "COVID-19", "SARS-CoV-2 e suas associações com "acute kidney injury" e "kidney". Após a busca, os artigos foram analisados a partir do título e do resumo, e todos os artigos que não se enquadravam nos critérios de inclusão definidos no item 3.2, foram excluídos. Dos trabalhos selecionados, realizou-se a leitura dos artigos na íntegra e uma seleção final. Com os artigos para a revisão definidos, os dados foram extraídos em tabelas para análise.

A busca pelos termos MeSH nas bases de dados foi realizada no dia 11 de janeiro de 2021 e resultou em um total de 698 artigos. Destes, 593 não se enquadravam nos critérios de inclusão, e, após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos, restando 105 artigos para análise na íntegra. Após a análise, foram selecionados 49 artigos para esta revisão (Fig.4).

Figura 4. Metodologia de seleção dos artigos do estudo

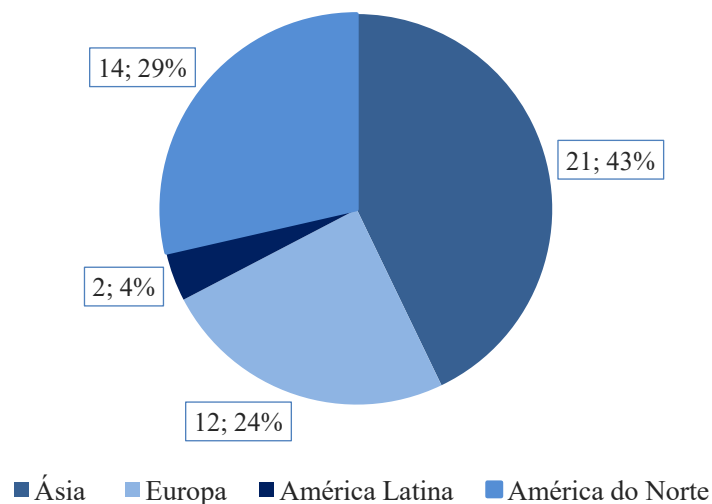


Fonte: Próprio autor (2021)

4.1.2 Características gerais dos estudos

A partir dos 49 artigos elegidos, as características gerais foram descritas e se encontram na íntegra no Apêndice A. Na análise dos artigos acerca do tema, observa-se que estes, foram publicados no período de março de 2020 a fevereiro de 2021, com um maior número de publicações nos meses de novembro e dezembro de 2020. Apenas nos meses de abril de 2020 e janeiro de 2021 nenhuma publicação foi incluída. Houve uma prevalência de estudos de coorte retrospectivos e retrospectivos observacionais e uma menor quantidade de estudos de coorte prospectivos e prospectivos observacionais. Os estudos foram realizados em 14 países, com a maior concentração na Ásia (21 artigos; 43%) e na América do Norte (14 artigos; 29%), seguidos da Europa (12 artigos; 24%) e de uma menor parcela na América latina (2 artigos; 4%) (Fig.5). Nos demais continentes não houve publicações de artigos que se enquadrassem nos critérios de inclusão.

Figura 5. Distribuição das referências bibliográficas de acordo com o continente em que foram realizados os estudos



Fonte: Próprio autor (2021)

Um total de 49.034 pacientes com COVID-19 foram incluídos nos estudos selecionados. A idade média dos pacientes variou de 45,6 a 72,1 anos; contudo alguns artigos não foram incluídos nesta análise, pois apresentavam a mediana da idade. O sexo masculino

foi prevalente nos pacientes com COVID-19, cerca de 60,9% eram homens, variando de 29,8 a 94% entre os estudos.

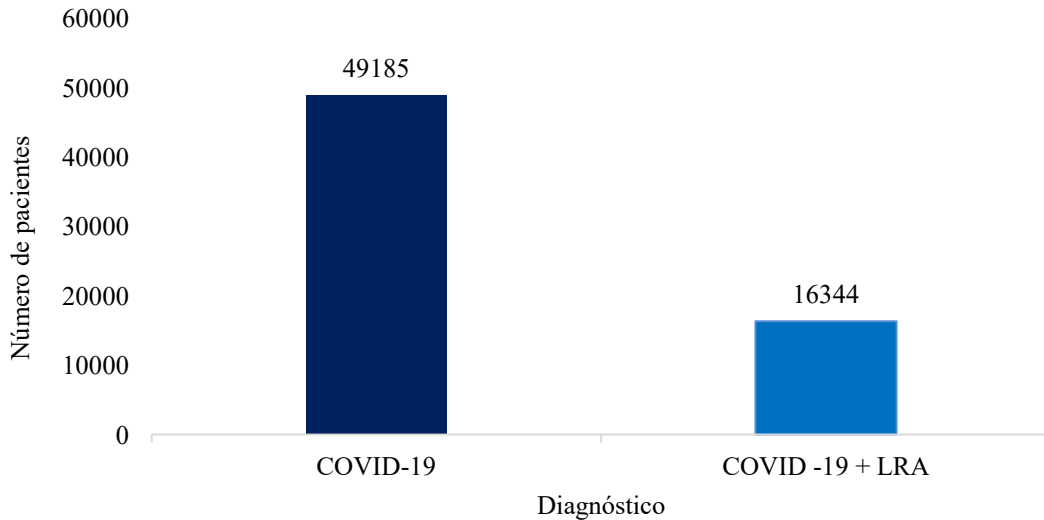
Em relação às comorbidades apresentadas pelos pacientes com COVID-19, observa-se que as mais comuns foram hipertensão, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, em ordem de frequência. Outras comorbidades presentes com menor incidência foram doença renal crônica, doenças pulmonares, obesidade, entre outras. A condição dos pacientes diagnosticados com COVID-19, em relação à internação, também foi relatada. Cerca de 89,1% (43848 pacientes) se encontravam hospitalizados e 10,9% (5337 pacientes) estavam internados em UTI hospitalar. Como podemos observar, a maioria das pesquisas avaliou pacientes com COVID-19 hospitalizados no geral e poucos estudos analisaram apenas pacientes internados em UTI. A análise da condição dos pacientes quanto à internação representou uma das limitações desta revisão, pelo fato de que entre os pacientes hospitalizados gerais também podem ter sido considerados pacientes de UTI, uma vez que muitos artigos apenas traziam como informação pacientes hospitalizados, mas sem indicar se em alguns casos havia ou não pacientes internados em UTI.

4.2 A LESÃO RENAL AGUDA NA COVID-19

A partir dos 49 artigos elegidos, os dados de LRA e os desfechos clínicos dos pacientes foram descritos e se encontram na íntegra no Apêndice B. Apesar da LRA em casos de COVID-19 ainda gerar controvérsias, a maioria dos estudos analisados nesta revisão mostraram que a LRA é um evento comum em pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Considerando os 49 artigos incluídos nesta revisão, a LRA foi identificada em 16344 (33,22%) dos 49185 pacientes com COVID-19 (Fig.6). De maneira geral, a incidência de LRA nos estudos avaliados variou de 0,5 a 89%, embora os artigos que apresentaram maior incidência se tratavam de estudos realizados com pacientes internados em UTI. O diagnóstico de LRA destes pacientes foi realizado de acordo com os critérios de definição e classificação dos estágios da doença, sendo que a maioria dos autores utilizou o critério da KDIGO e apenas 1 autor optou pelo critério AKIN (Apêndice B).

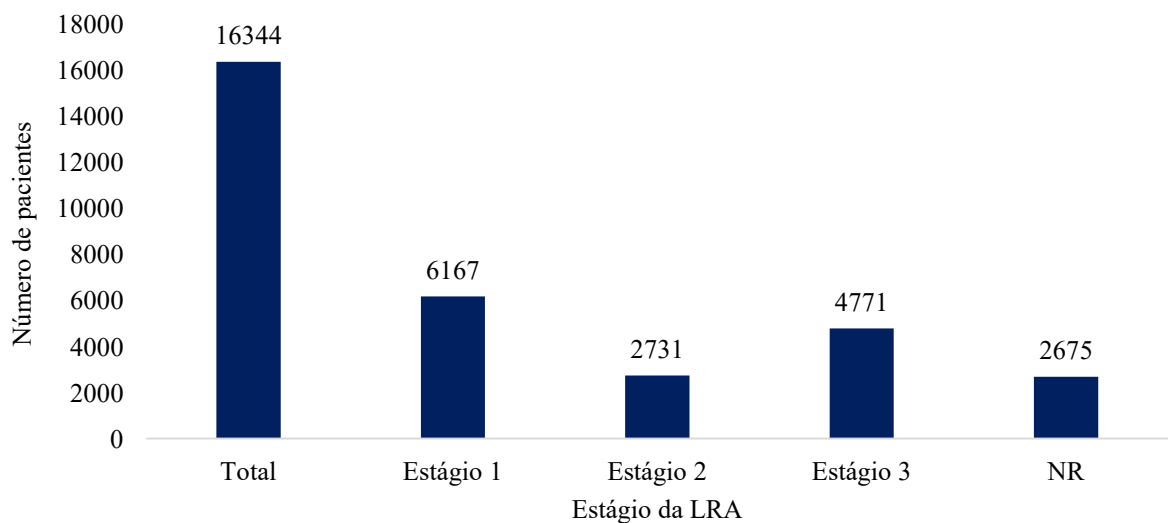
Entre os pacientes com LRA, 6167 (37,73%) desenvolveram o estágio 1, 2731 (16,70%) o estágio 2, 4771 (29,19%) o estágio 3 e 2675 (16,36%) pacientes não possuíam os dados de estágio da doença relatados (Fig. 7).

Figura 6. Número de pacientes diagnosticados com COVID-19 e COVID-19 mais LRA



Fonte: Próprio autor (2021)

Figura 7. Número de pacientes de acordo com o estágio da LRA



Fonte: Próprio autor (2021)

Notas: Abreviação das palavras - NR: Não relatado

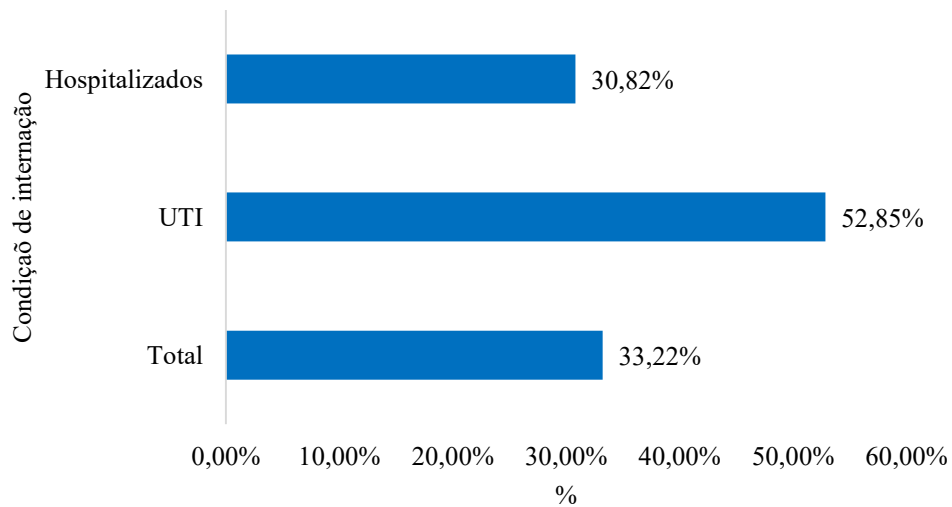
Na presente revisão, observa-se que entre os pacientes COVID-19 positivos internados em UTI, ou seja, pacientes graves, há uma maior incidência de LRA (2821 dos 5337 pacientes internados em UTI - 52,85%), em comparação com os pacientes hospitalizados (13515 dos 43848 pacientes hospitalizados - 30,82%) (Fig.8). Na Fig. 9 foi apresentada a porcentagem de pacientes de acordo com o estágio da LRA em relação à condição de internação, se hospitalizados ou admitidos em UTI. Observa-se que entre os

pacientes hospitalizados, a maioria desenvolveu estágio 1 da LRA, enquanto que os pacientes internados em UTI apresentaram, na maioria, estágio 3 da doença (Fig.9).

A maior porcentagem de pacientes com LRA, principalmente em estágios graves estão internados em UTIs em relação à porcentagem de pacientes com lesão renal hospitalizados, pode ser explicada, pelo fato de que pacientes em estado grave estão mais expostos a medicamentos nefrotóxicos. Por exemplo, os antibióticos, podem causar lesão tubular ou nefrite intersticial aguda, o que pode levar ao desenvolvimento de LRA (NADIM *et al.*, 2020). A LRA associada a medicamentos ocorre em aproximadamente 25% dos pacientes em estado grave, tornando-se uma causa comum de LRA na UTI (OSTERMANN *et al.*, 2017). Além disso, pacientes em UTI se tornam ainda mais suscetíveis a infecções secundárias apresentando um maior risco de LRA associada à sepse secundária.

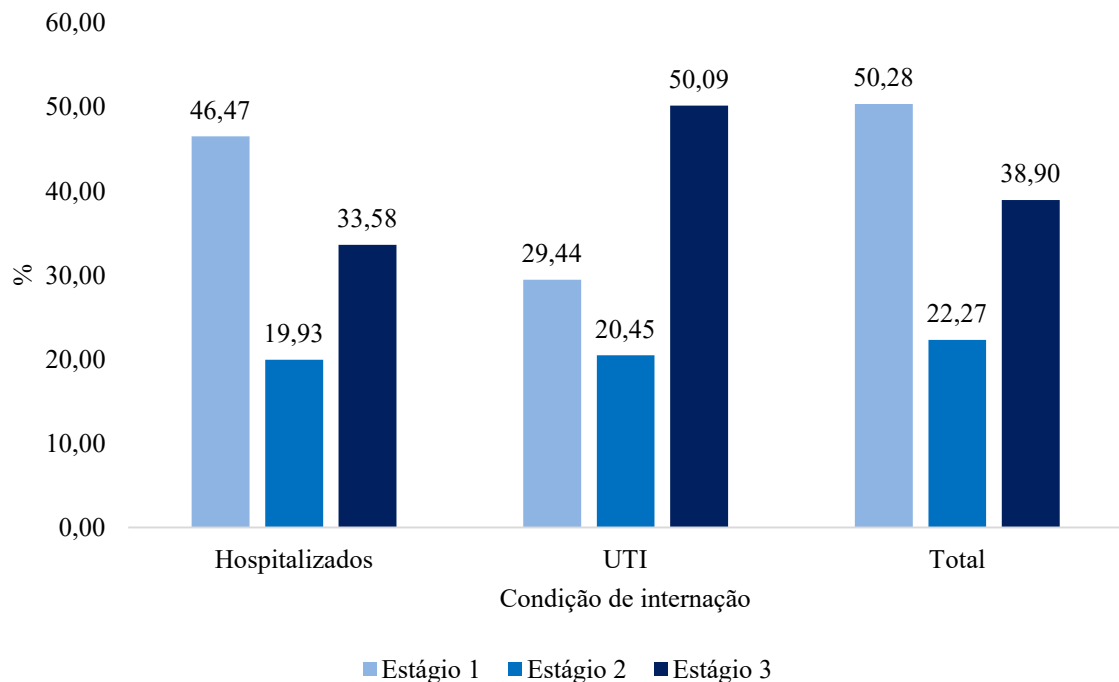
Outro fator importante a ser destacado é que a LRA pode ser causada também como complicação da ventilação mecânica, suporte oferecido a pacientes com pneumonia grave associada a COVID-19 ou SDRA (NADIM *et al.*, 2020). Hirsch *et al.* (2020) observou que a LRA grave comumente ocorre próximo ao momento da intubação e ventilação mecânica. Gupta *et al.* (2020) sugeriu que as alterações hemodinâmicas podem ser um mecanismo importante para a LRA na COVID-19 porque os vasopressores costumam ser iniciados no momento da intubação. Além disso, no artigo de Hirsch e colaboradores foi demonstrado que a taxa de LRA foi de 89,7% entre os pacientes em ventiladores em comparação com 21,7% entre os outros pacientes e a LRA em estágios 2 e 3 ocorreu em 65,5% dos pacientes em ventiladores em comparação com 6,7% dos pacientes não ventilados (HIRSCH *et al.*, 2020). Outros estudos também observaram uma relação entre a necessidade de ventilação mecânica invasiva e uma maior incidência de LRA, o que indica que a ventilação mecânica pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de LRA em pacientes com COVID-19 (SANG *et al.*, 2020; KOLHE *et al.*, 2020; DOHER *et al.*, 2020; TAN *et al.*, 2020).

Figura 8. Porcentagem de pacientes com LRA que se encontravam internados em UTI ou hospitalizados



Fonte: Próprio autor (2021)

Figura 9. Porcentagem de pacientes de acordo com o estágio da LRA em relação à condição de internação



Fonte: Próprio autor (2021)

O mecanismo fisiopatológico pelo qual o SARS-CoV-2 causa LRA não está totalmente esclarecido, porém a principal hipótese é de que a causa é multifatorial. Como mencionado anteriormente, a utilização de medicamentos nefrotóxicos, especialmente em

pacientes internados em UTIs, bem como a ventilação mecânica invasiva utilizada em muitos pacientes com a COVID-19, parecem ser fatores de risco para o desenvolvimento de LRA. Entretanto, evidências na literatura também mostram um efeito direto do vírus sobre o tecido renal o que pode também estar envolvido com o desenvolvimento da LRA. Primeiramente, análises histológicas em biópsias renais de pacientes com COVID-19, que desenvolveram LRA, mostraram que a lesão tubular aguda é o achado mais comum (NUGENT *et al.*, 2021; SANTORIELLO *et al.*, 2020). A lesão tubular aguda pode estar relacionada a diversas causas indiretas, como instabilidade hemodinâmica, SDRA, exposição à nefrotoxinas, hipóxia, tempestade de citocinas e infecções secundárias, entre outras (NUGENT *et al.*, 2021). Em um estudo *post mortem*, Santoriello e colaboradores observaram que a lesão tubular aguda leve a moderada foi o achado histopatológico mais comum em rins de pacientes com COVID-19 e LRA (SANTORIELLO *et al.*, 2020). Esses danos tubulares leves foram observados mesmo em pacientes com LRA grave, indicando que em caso de recuperação da infecção por SARS-CoV-2, a função renal será, provavelmente, reestabelecida (SANTORIELLO *et al.*, 2020). O estudo de Xia *et al.* (2020) também mostrou comprometimento tubular em amostras de rim de pacientes com COVID-19 + LRA que foram a óbito. Os autores observaram graus variados de dano tubular e células renais com vacuolização em todos os pacientes com LRA que foram a óbito; porém as análises através de reação em cadeia da polimerase (PCR) não indicaram a presença do vírus nas amostras avaliadas (XIA *et al.*, 2020).

Além disso, a proteína ECA2 que é utilizada pelo SARS-CoV-2 como porta de entrada para o organismo, é altamente expressa nos rins, especificamente nos túbulos proximais, sugerindo que há possibilidade de ocorrer uma infecção direta (KHAN *et al.*, 2020). Um estudo realizado por Puelles *et al.* (2020) detectou carga viral em todos os compartimentos renais examinados, especialmente em células glomerulares. Detectou também RNA viral e proteína usando hibridização *in situ* e imunofluorescência indireta. Braun *et al.* (2020) também relatou a presença de RNA viral nos rins de 23 (72%) de 32 pacientes com LRA analisados. Esses resultados sugerem que o SARS-CoV-2 pode apresentar um tropismo renal.

Contudo, alguns artigos contrapõem esses achados. Golmai *et al.* (2020) realizou análise de 12 amostras de biópsias *post-mortem*, de pacientes com estágios 2 e 3 de LRA, e relatou, que na microscopia eletrônica, nenhum dos casos apresentou partículas virais com a morfologia do SARS-CoV-2. Além disso, os ensaios imunohistoquímicos para a proteína do nucleocapsídeo SARS-CoV-2 foram negativos e a hibridização *in situ* confirmatória também

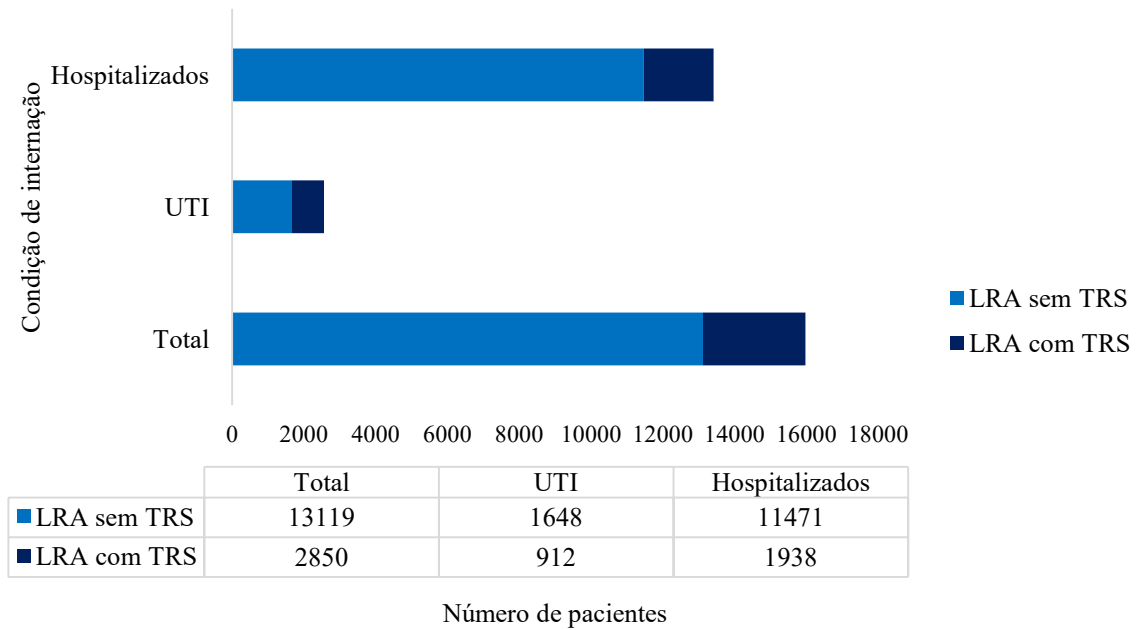
obteve resultados negativos, sugerindo que mesmo que ocorra a detecção do vírus em níveis baixos, é improvável que o SARS-CoV-2 cause lesão renal por infecção direta (GOLMAI *et al.*, 2020).

Considerando esses resultados, percebemos que ainda existem controvérsias na literatura sobre os mecanismos envolvidos na LRA em pacientes com COVID-19. Entretanto, o que podemos constatar, até o presente momento, é que a LRA é uma condição comum em pacientes com a infecção por SARS-CoV-2, especialmente em casos mais graves da doença. Entender melhor o impacto da COVID-19 sobre os rins é importante para prever possíveis alterações na função renal com antecedência, minimizando ao máximo desfechos desfavoráveis aos pacientes.

Considerando a importância de entender melhor o comprometimento renal na infecção pelo novo coronavírus, os desfechos clínicos (TRS ou óbitos), relatados pelos artigos incluídos nesta revisão, foram também avaliados. Os desfechos clínicos relatados pelos artigos incluídos na revisão estão mostrados na íntegra no apêndice B. A TRS foi necessária em 2850 (17,84%) dos 15969 pacientes analisados (variação de 0 - 60%), destes, 912 se encontravam em UTIs e 1938 estavam hospitalizados (Fig.10). Nota-se que a necessidade TRS foi maior em pacientes em UTI (35,62%) em comparação aos hospitalizados (14,45%) (Fig.11). Nove artigos (375 pacientes) não relataram os dados sobre TRS no estudo.

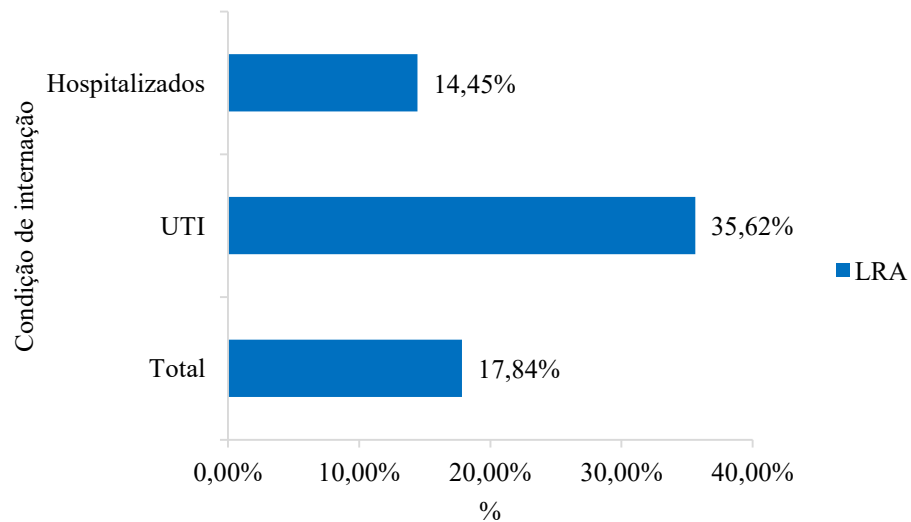
Gupta *et al.* (2020) relatou que a utilização da TRS é comum em pacientes em estado grave com COVID-19 e está associada a uma taxa de mortalidade hospitalar maior que 60%. Esses autores também relataram que entre os pacientes que sobrevivem ao COVID-19, um em cada três ainda depende de TRS na alta hospitalar e um em cada seis depende da TRS por 60 dias após a admissão na UTI. Ainda, no artigo de Ng *et al.* (2021), os autores mostram que entre os pacientes com COVID-19 e LRA, que necessitaram de diálise e que sobreviveram, 30,6% ainda necessitavam da TRS no final do estudo, o que mostra a importância de seguir acompanhando esses pacientes para investigar possível comprometimento renal permanente e evolução para DRC (NG *et al.*, 2021). Além disso, alguns fatores de risco foram identificados para a LRA com a necessidade de TRS, desde índice de massa corporal alto, sexo masculino, raça não branca, até comorbidades como DRC, diabetes mellitus e hipertensão (GUPTA *et al.*, 2020).

Figura 10. Número de pacientes com LRA que necessitaram de TRS em comparação com os pacientes com LRA que não necessitaram, segundo a condição de internação



Fonte: Próprio autor (2021)

Figura 11. Porcentagem de pacientes com LRA que necessitaram de TRS, segundo a condição de internação

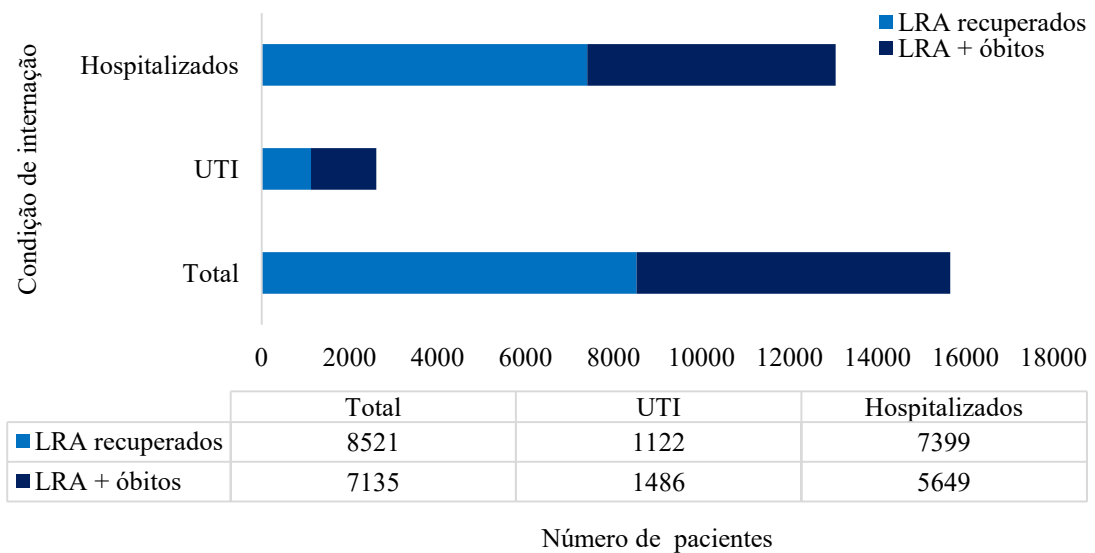


Fonte: Próprio autor (2021)

Em relação a mortalidade, um total de 7135 (45,57%) de 15656 pacientes foram a óbito. Observa-se que a mortalidade foi maior entre os pacientes que se encontravam em UTIs

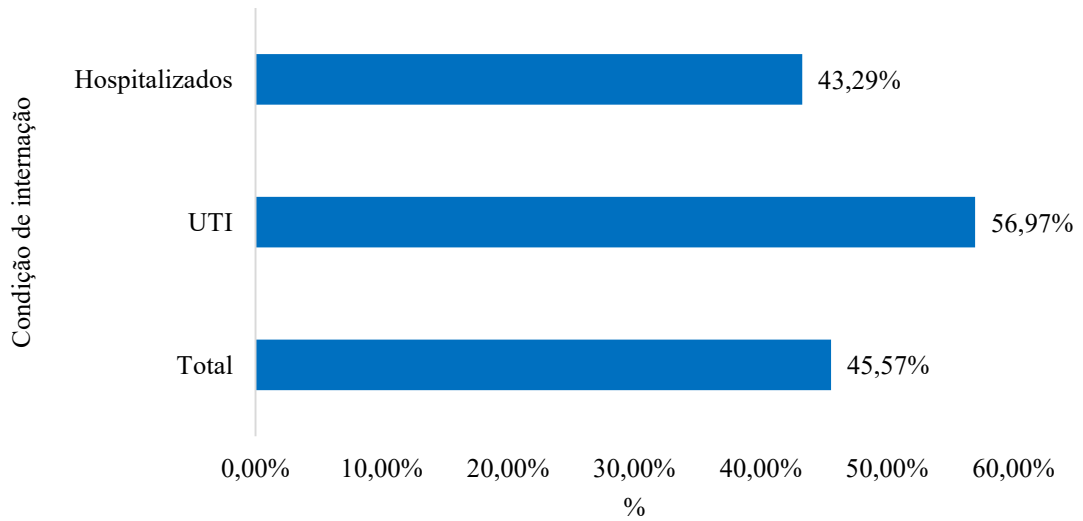
(56,97%) em comparação aos pacientes hospitalizados (43,29%) (Fig.12 e 13). Já é bem conhecido que a LRA é um fator de mau prognóstico. Muitos estudos observaram que o risco de óbito foi maior em pacientes COVID-19 positivos com LRA em relação aos pacientes sem a lesão renal (PORTOLÉS *et al.*, 2020; NG *et al.*, 2021; KOLHE *et al.*, 2020; HAMILTON *et al.*, 2020; ZHENG *et al.*, 2020; YAN *et al.*, 2020; CHAN *et al.*, 2020). Alguns estudos apoiam que a mortalidade é significativamente maior em pacientes com COVID-19 e LRA grave. De fato, muitos autores observaram um risco de mortalidade maior em pacientes que desenvolveram o estágio 3 da LRA (ZAHID *et al.*, 2020; TAHER *et al.*, 2020; XIA *et al.*, 2020; LIM *et al.*, 2020). Além disso, NG e colaboradores mostraram que o risco de morte foi maior em pacientes com COVID 19 + LRA que necessitaram de diálise (NG *et al.*, 2020). A alta mortalidade em pacientes com COVID-19 e LRA grave, mesmo em tratamento com TRS, pode ser devido à amplificação da inflamação durante a LRA (ALI *et al.*, 2020). Além disso, a presença do RNA SARS-CoV-2 nos rins foi associado a uma redução no tempo de sobrevivência dos pacientes (BRAUN *et al.*, 2020).

Figura 12. Número de pacientes com LRA que foram a óbito em comparação com os pacientes que não foram a óbito, segundo a condição de internação



Fonte: Próprio autor (2021)

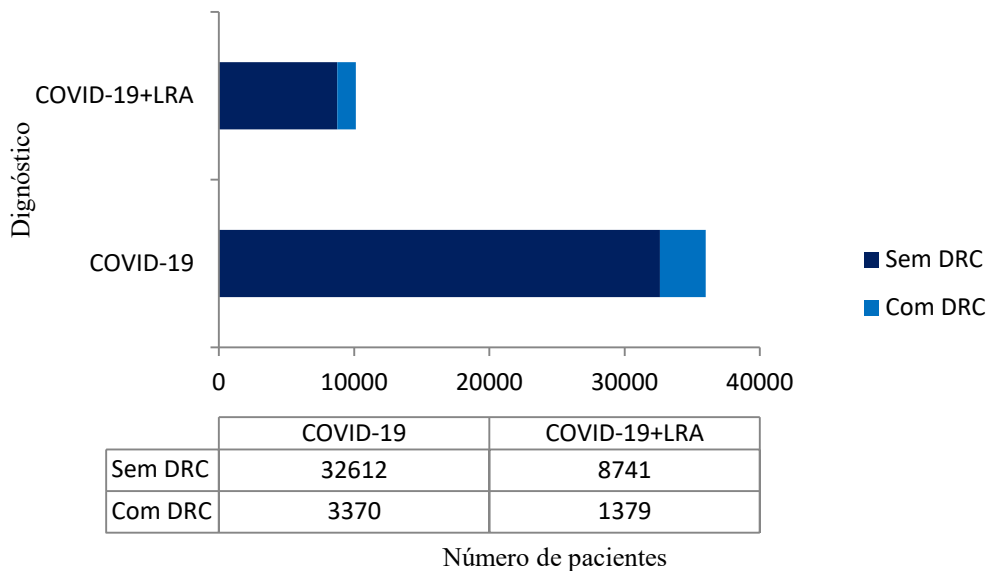
Figura 13. Porcentagem de pacientes com LRA que foram a óbito, segundo a condição de internação



Fonte: Próprio autor (2021)

A presença de DRC pode ser vista como um dos principais fatores para a suscetibilidade ao COVID-19 e para desenvolvimento de LRA. Nesta revisão apenas 9,3% de todos os pacientes com COVID-19 (variação, 0 - 29%) foram relatados com DRC como comorbidade; no entanto, entre os pacientes com COVID-19 e LRA, 13,6% apresentaram relatos de DRC (variação de 0 - 45%) (Fig.14). Dos 49 artigos analisados, apenas 5 estabeleceram que DRC prévia seria um critério de exclusão para o estudo, já outros 13 artigos não trouxeram informações sobre DRC, impossibilitando uma análise mais consistente da relação entre a DRC e o desenvolvimento de LRA nos pacientes COVID-19 positivos. Apesar de não ter sido possível avaliar se existe um possível risco aumentado para LRA em pacientes doentes renais crônicos, alguns estudos analisados nesta revisão mostram que esse risco existe. Taher *et al.* (2020) observaram em seu estudo que pacientes com COVID-19 e DRC mostraram risco aumentado de desenvolver LRA. De maneira semelhante, outros autores também apontaram a DRC como um fator de risco para LRA em pacientes com COVID-19 (KOLHE *et al.*, 2020; PENG *et al.*, 2020; NIMKAR *et al.*, 2020; LI *et al.*, 2020). Além disso, Portolés *et al.* (2020) observaram que os pacientes com COVID-19 e DRC prévia apresentaram um risco maior de morte.

Figura 14. Número de pacientes com LRA que apresentavam DRC em comparação com os pacientes com LRA sem DRC



Fonte: Próprio autor (2021)

Em relação a outros fatores de risco para o desenvolvimento de LRA, além da DRC, algumas pesquisas apontam para a idade avançada (SANG *et al.*, 2020; KOLHE *et al.*, 2020; LIM *et al.*, 2020), sexo masculino (TAHER *et al.*, 2020;), raça negra (HIRSH *et al.*, 2020;), diabetes (LIM *et al.*, 2020) e doenças cardiovasculares (PELAYO *et al.*, 2020), como fatores de risco para LRA em pacientes com COVID-19.

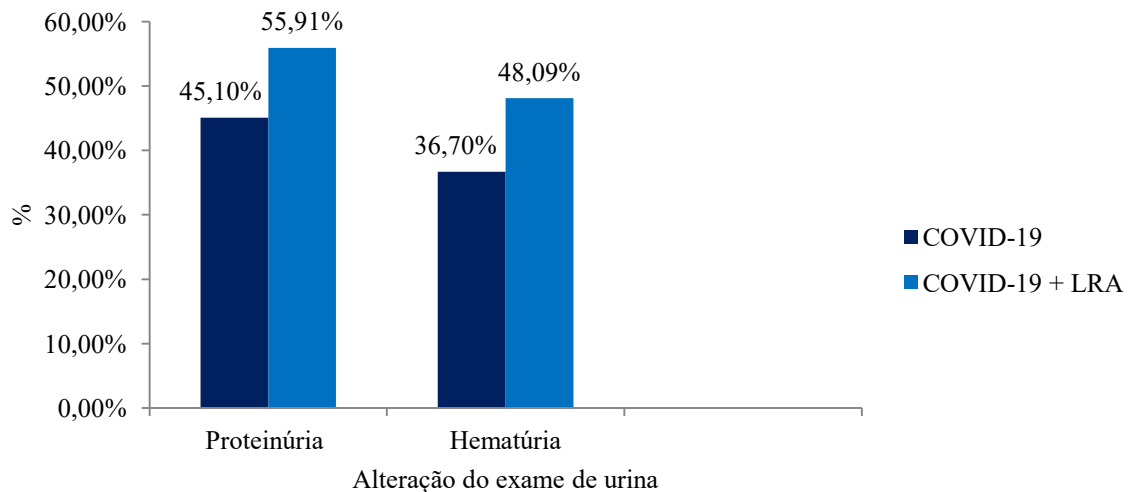
4.2.1 Alterações em exames laboratoriais de pacientes com COVID-19 e LRA

Diversos estudos na literatura vêm mostrando alterações em exames laboratoriais de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (PEI *et al.*, 2020; PELAYO *et al.*, 2020; DUDOIGNON *et al.*, 2020). Neste trabalho de revisão, informações acerca de exames laboratoriais como creatinina sérica, TFG e exame de urina de pacientes com COVID-19, com ou sem a LRA, relatadas pelos 49 estudos selecionados, foram também avaliadas. Esses dados estão descritos na íntegra no Apêndice C. As principais alterações encontradas nos exames laboratoriais foram alterações no exame de urina, como proteinúria e hematúria. Nota-se que a proteinúria foi mais comum em pacientes com COVID-19 que desenvolveram LRA (3093 dos 5532 - 55,91%), com uma variação de 18,2 a 100%, em comparação aos pacientes COVID-19

sem lesão renal (7164 dos 15861 - 45,1%), com uma variação de 15,5 a 100% entre os estudos (Fig. 15).

A hematúria também foi prevalente em pacientes com COVID-19 e LRA (1477 dos 3071 pacientes - 48,09%), com uma variação entre os estudos de 33,3 a 65%, em comparação aos pacientes COVID-19 sem LRA (2768 dos 7534 pacientes - 36,74%), com uma variação de 17,3 a 48% (Fig.15). Nas tabelas 2 e 3 estão representados os estudos que relataram a porcentagem de pacientes com COVID-19 geral e COVID-19 + LRA que apresentaram proteinúria e hematúria, respectivamente. Como podemos observar, poucos artigos relataram dados acerca desses parâmetros tanto nos pacientes com COVID-19 geral quanto nos pacientes com a infecção que desenvolveram LRA. Alguns estudos apresentaram apenas dados sobre o exame de urina dos pacientes com COVID-19, sem diferenciar aqueles com COVID-19 e LRA (Apêndice C). A maioria desses artigos que relataram os dados tanto em pacientes COVID-19 positivos quanto em pacientes com COVID-19 e LRA, mostram que a porcentagem de pacientes com proteinúria e a hematúria foi maior no grupo COVID-19 + LRA.

Figura 15. Porcentagem de pacientes com COVID-19 ou COVID-19 e LRA que desenvolveram proteinúria e hematúria



Fonte: Próprio autor (2021)

Tabela 2. Porcentagem de pacientes com proteinúria

PROTEINÚRIA		COVID-19(%)	
		Geral	LRA
CHENG <i>et al.</i> , 2020	Hospitalizados	56	86
DUDOIGNON <i>et al.</i> , 2020	UTI	100	100
FISHER <i>et al.</i> , 2020a	Hospitalizados	54,4	62,1
LEE <i>et al.</i> , 2021	Hospitalizados	68	77
LI <i>et al.</i> , 2020	Hospitalizados	42,9	68,8
PELAYO <i>et al.</i> , 2020	Hospitalizadas	48	74
PENG <i>et al.</i> , 2020	Hospitalizados	36,6	57,1
RUSSO <i>et al.</i> , 2020	Hospitalizados	50	74
SUNDARAM <i>et al.</i> , 2020	Hospitalizados	58,2	58,1
XIA <i>et al.</i> , 2020	UTI	15,5	18,2
WANG <i>et al.</i> , 2020c	Hospitalizados	21,6	50

Fonte: Próprio autor (2021)

Tabela 3. Porcentagem de pacientes com hematúria

HEMATÚRIA		COVID-19 (%)	
		Geral	LRA
DOHER <i>et al.</i> ,2020	UTI	17,4	58,1
LEE <i>et al.</i> ,2021	Hospitalizados	48	65
LI <i>et al.</i> ,2020	Hospitalizados	43,9	58,3
PELAYO <i>et al.</i> ,2020	Hospitalizadas	42	65
SUNDARAM <i>et al.</i> ,2020	Hospitalizados	17,3	58,1
XIA <i>et al.</i> ,2020	UTI	32,4	33,3
WANG <i>et al.</i> ,2020c	Hospitalizados	20,7	33,3

Fonte: Próprio autor (2021)

Chaudhri e colaboradores mostraram uma relação entre proteinúria na admissão com o desenvolvimento de LRA em pacientes com COVID-19 durante a internação, além disso, pacientes que desenvolveram proteinúria durante a hospitalização apresentaram maior risco de evoluir a óbito (CHAUDHRI *et al.*, 2020). Pei *et al.*, (2020) relatou que a proteinúria na fase inicial da infecção é provavelmente proteinúria transitória febril, relacionada à doença. Contudo, a presença de proteinúria nos pacientes com COVID-19 pode ser o resultado de disfunção na permeabilidade da membrana glomerular ou uma falha na reabsorção tubular pelas células epiteliais dos túbulos proximais. Em condições fisiológicas, proteínas de baixo peso molecular e parte das proteínas de peso molecular intermediário atravessam a barreira de filtração glomerular e são reabsorvidas pelas células epiteliais tubulares proximais. A

reabsorção de proteínas filtradas é realizada pelas células epiteliais que contêm um extenso aparato endocítico apical, responsável pela endocitose de proteínas mediada por receptor (MOHAMED; VELEZ, 2021). Portanto, em pacientes com COVID-19 e função renal anormal, um pequeno aumento na excreção de proteínas na urina pode indicar uma possível lesão tubular (PERICO *et al.*, 2020). Diversas pesquisas sugerem que o dano tubular é recorrente em pacientes com COVID-19 e LRA. Um estudo *port-mortem* de 26 pacientes que morreram de COVID-19 mais LRA, revelou lesão tubular proximal aguda difusa com perda da borda em escova e vacuolização não isométrica (SU *et al.*, 2020). Sharma *et al.* (2020) relatou que todas as 10 amostras de biópsia analisadas, mostraram vários graus de necrose tubular aguda. Cheng *et al.* (2020), relatou uma taxa de mortalidade intra-hospitalar significativamente maior em pacientes com proteinúria, hematúria e LRA.

Já em casos onde a proteinúria é elevada (excreção de altas concentrações de proteínas na urina) ou a presença de albumina na urina, pode indicar um comprometimento glomerular (PERICO *et al.*, 2020). Em pacientes com COVID-19, o comprometimento glomerular já foi descrito como manifestação relacionada aos rins; contudo apenas a glomerulopatia em colapso foi descrita de forma consistente (MOHAMED; VELEZ, 2021). A glomerulopatia em colapso é definida "como a presença de colapso do tufo capilar segmentar e enrugamento e dobramento em pelo menos um glomérulo, em associação com hipertrofia podocitária e/ou hiperplasia com formação de pseudo-crescente" (MOHAMED; VELEZ, 2021). Esta é uma doença que se manifesta em indivíduos de ascendência africana, devido à presença de polimorfismos no gene da apolipoproteína L1 (*APOLI*). Clinicamente se apresenta com proteinúria na faixa nefrótica e está associada a um alto risco de progressão irreversível e rápida para insuficiência renal (VELEZ; CAZA; LARSEN, 2020). Considerando esses dados da literatura, podemos perceber que a proteinúria em pacientes com COVID-19 pode ser de causa renal, tanto por comprometimento tubular quanto glomerular.

A hematúria também foi uma alteração observada com frequência nos pacientes com COVID-19 com ou sem LRA. Existem muitas explicações possíveis para a hematúria; por exemplo o cateterismo urinário é utilizado em muitos pacientes internados, dessa forma, a hematúria pode refletir tanto a necessidade de manipulação urinária quanto a existência de distúrbios de coagulação, inflamação renal e ruptura da barreira glomerular; contudo, a hematúria é comumente relatada como um achado geral, sem uma investigação sobre sua causa (MARTINEZ-ROJAS; VEGA-VEGA; BOBADILLA, 2020; PORTOLÉS *et al.*, 2020). Portolés *et al.* (2020) relatou que a hematúria leve a grave, associada a um desfecho

desfavorável foi incomum em pacientes com COVID-19. Por outro lado, em outro estudo, a hematúria em pacientes com COVID-19 foi associada com a necessidade de internação em UTI, com ventilação mecânica invasiva e com aumento do risco de morte (CHAUDHRI *et al.*, 2020). Conforme os artigos analisados, proteinúria e hematúria se mostraram alterações importantes em pacientes com COVID-19, com ou sem LRA.

Em relação aos dados de creatinina sérica dos estudos selecionados, no apêndice C estão representados os valores de creatinina sérica de admissão. Como é possível observar, a creatinina sérica na admissão, tanto em pacientes COVID-19 geral como em pacientes com COVID-19 e LRA, apresentou valores semelhantes. Portolés *et al.* (2020) e Cheng *et al.* (2020) observaram que pacientes com creatinina sérica alta na admissão, apresentavam maior risco de morte; entretanto, os autores não relacionaram os valores de creatinina da admissão com o desenvolvimento de LRA.

Em relação a TFG, como mostrado no apêndice C, apenas 16 artigos apresentaram os dados sobre este marcador em pacientes COVID-19 positivos. Esses estudos relataram diminuição na TFG em pacientes com COVID-19, porém não foi possível avaliar a porcentagem de pacientes que apresentaram alterações neste parâmetro, bem como, com qual frequência esta alteração foi observada, o que inviabiliza uma análise mais aprofundada sobre esses dados.

Apesar da falta de dados acerca desse parâmetro, Wang *et al.* (2020) mostram que uma TFG menor que 60 mL/min foi associado a um risco maior de desenvolver LRA. Em outro estudo, foi demonstrado que uma taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) diminuída na admissão, parece ser um marcador prognóstico para a mortalidade em pacientes com COVID-19. Por isso, os autores recomendam que a eTFG seja medida em todos os pacientes na admissão e usada como uma ferramenta adicional para estratificação de risco de morte (TRABULUS *et al.*, 2020). De maneira semelhante, Paek e colaboradores relataram que os pacientes com COVID-19 que apresentaram uma TFG diminuída tiveram maior risco de desenvolver LRA durante a hospitalização e também um maior risco de desenvolver LRA estágio 3, indicando a importância de avaliar a função renal de pacientes com COVID-19 na admissão hospitalar (PAEK *et al.*, 2020).

Algumas limitações importantes podem ser apontadas nesta revisão, entre as que podemos destacar estão a forma como os dados de proteinúria e hematúria foram apresentados pelos artigos analisados. Uma vez que a maioria dos artigos revisados não deixava claro se o exame de urina foi realizado na admissão, ou se representavam valores basais ou valores de

pico, uma análise do real papel da proteinúria e da hematúria no curso da LRA nos pacientes COVID-19 fica comprometida. Além disso, não foi possível avaliar em quanto tempo essas alterações no exame de urina voltavam ao normal após a recuperação dos pacientes e se nos pacientes que evoluíram à óbito essas alterações são mais expressivas em relação àqueles que recuperam a função renal. Desta forma, mais pesquisas nesta temática são ainda necessários.

Além disso, houve uma heterogeneidade considerável entre os artigos em relação aos dados de creatinina sérica que foram considerados para diagnóstico e classificação da LRA, o que possivelmente pode ter comprometido o número real de pacientes com diagnóstico de LRA. Alguns estudos, utilizaram a creatinina basal para o diagnóstico, considerando valores de até 364 dias antes da internação. Já outros estudos consideraram a creatinina basal de 7 dias antes da internação e, alguns autores, quando não havia os valores basais disponíveis, utilizaram a creatinina da admissão, que dependendo da condição clínica que o paciente se apresentava, já poderia estar alterada, resultando em dados não confiáveis. Quando utilizado o valor de creatinina sérica da admissão para diagnóstico de LRA, pacientes com LRA na admissão podem não ter sido incluídos no grupo LRA, subestimando a % de pacientes com LRA (PAEK *et al.*, 2020). Segundo, muitos estudos não relataram informações sobre pacientes com DRC, o que também poderia impactar nos valores de creatinina sérica na admissão. Terceiro, os dados de recuperação renal e mortalidade de alguns artigos ainda não estavam completos, com muitos pacientes ainda hospitalizados e o tempo de acompanhamento foi também muito curto para avaliar adequadamente esses resultados. Finalmente, não foi possível determinar até que ponto a idade, o sexo e as comorbidades contribuem de alguma forma para desfechos clínicos em pacientes com COVID-19 e LRA.

5 CONCLUSÕES

Em conclusão, a partir desta revisão podemos constatar até o presente momento que a LRA é uma condição comum em pacientes com a infecção por SARS-CoV-2, especialmente em casos mais graves da doença. A maior porcentagem de pacientes com LRA e com LRA estágio 3 internados em UTIs, pode ser explicada, pelo fato de que pacientes em estado grave estão mais expostos a medicamentos nefrotóxicos, apresentam maior risco de LRA associada à sepse secundária e estão mais suscetíveis a complicações da ventilação mecânica, além disso, pacientes em UTI, comumente, apresentam mais fatores de risco para o desenvolvimento de LRA, como DRC, idade avançada e comorbidades.

A necessidade de TRS em pacientes com LRA e COVID-19 foi maior quando internados em UTI. Diversos estudos atribuíram também o uso de TRS a uma maior mortalidade. Além disso a mortalidade foi prevalente em pacientes com COVID-19 que desenvolveram LRA internados em UTI.

Em relação às alterações nos exames laboratoriais avaliados, no exame de urina,, tanto a hematúria quanto a proteinúria foram prevalentes em pacientes com LRA. A proteinúria pode ser explicada por diversos mecanismos como lesão tubular proximal aguda difusa com perda da borda em escova, necrose tubular aguda, glomerulopatia em colapso. Já a hematúria foi comumente relatada como um achado geral, sem uma investigação sobre sua causa, necessitando mais estudos.

Considerando a importância da manutenção da integridade renal, mais pesquisas no tema são necessárias para melhorar a compreensão da LRA em casos de COVID-19 e seu impacto na saúde. O entendimento da relação entre a COVID-19 e o desenvolvimento de LRA é de fundamental importância para auxiliar tanto na busca por diagnósticos mais ágeis, quanto por tratamentos eficazes, minimizando ao máximo possíveis desfechos desfavoráveis.

REFERÊNCIAS

ALANAGREH, Lo’Ai; ALZOUGHLOOL, Foad; ATOUM, Manar. The Human Coronavirus Disease COVID-19: its origin, characteristics, and insights into potential drugs and its mechanisms. **Pathogens**, [S.l.], v. 9, n. 5, p. 1-11, 29 abr. 2020.

ALI, Hatem *et al.* Survival rate in acute kidney injury superimposed COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. **Renal Failure**, [S.L.], v. 42, n. 1, p. 393-397, 1 jan. 2020.

ANDERSEN, Kristian G. *et al.* The proximal origin of SARS-CoV-2. **Nature Medicine**, [S.l.], v. 26, n. 4, p. 450-452, 17 mar. 2020.

AZAM, Tariq U.; SHADID, Husam R.; BLAKELY, Penelope; O’HAYER, Patrick; BERLIN, Hanna; PAN, Michael; ZHAO, Peiyao; ZHAO, Lili; PENNATHUR, Subramaniam; POP-BUSUI, Rodica. Soluble Urokinase Receptor (SuPAR) in COVID-19–Related AKI. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 31, n. 11, p. 2725-2735, 22 set. 2020.

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

BONETTI, Graziella *et al.* Urinalysis parameters for predicting severity in coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Clinical Chemistry And Laboratory Medicine (Cclm)**, [S.L.], v. 58, n. 9, p. 163-165, 27 ago. 2020.

BOWE, Benjamin *et al.* Acute Kidney Injury in a National Cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19. **Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 14-25, 16 nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Painel Coronavírus**. 2020. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 18 nov. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Painel Coronavírus**. 2021. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 05 mai. 2021.

BRAUN, Fabian *et al.* SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. **The Lancet**, [S.l.], v. 396, n. 10251, p. 597-598, ago. 2020.

CHAIBI, Khalil *et al.* Severe Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome. **American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine**, [S.L.], v. 202, n. 9, p. 1299-1301, 1 nov. 2020.

CHAN, Lili *et al.* AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.l.], p. 1-10, 3 set. 2020.

CHAU, Nguyen van Vinh *et al.* The Natural History and Transmission Potential of Asymptomatic Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. **Clinical Infectious Diseases**, [S.l.], p. 1-9, 4 jun. 2020.

CHAUDHRI, Imran *et al.* Association of Proteinuria and Hematuria with Acute Kidney Injury and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. **Kidney And Blood Pressure Research**, [S.L.], v. 45, n. 6, p. 1018-1032, 2020.

CHENG, Yichun *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. **Kidney International**, [S.L.], v. 97, n. 5, p. 829-838, maio 2020.

CHENG, Yichun *et al.* The Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Acute Kidney Injury in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019. **Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 15, n. 10, p. 1394-1402, 22 set. 2020.

COSTA, Rafael Lessa da *et al.* Acute kidney injury in patients with Covid-19 in a Brazilian ICU: incidence, predictors and in-hospital mortality. **Brazilian Journal Of Nephrology**, [S.L.], p. 1-10, 10 fev. 2021.

CUI, Xiaoyang *et al.* Acute Kidney Injury in Patients with the Coronavirus Disease 2019: a multicenter study. **Kidney And Blood Pressure Research**, [S.L.], v. 45, n. 4, p. 612-622, 2020.

DOHER, Marisa Petrucelli *et al.* Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy in Critically Ill COVID-19 Patients: risk factors and outcomes. **Blood Purification**, [S.L.], p. 1-11, 18 dez. 2020.

DUDOIGNON, Emmanuel *et al.* Activation of the renin-angiotensin-aldosterone system is associated with Acute Kidney Injury in COVID-19. **Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine**, [S.L.], v. 39, n. 4, p. 453-455, ago. 2020.

FISHER, Molly *et al.* AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: a comparison study. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 31, n. 9, p. 2145-2157, 15 jul. 2020.

FISHER, Richard *et al.* Provision of acute renal replacement therapy, using three separate modalities, in critically ill patients during the COVID-19 pandemic. An after action review from a UK tertiary critical care centre. **Journal Of Critical Care**, [S.L.], v. 62, p. 190-196, abr. 2021.

GOLMAI, Pouneh *et al.* Histopathologic and Ultrastructural Findings in Postmortem Kidney Biopsy Material in 12 Patients with AKI and COVID-19. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 31, n. 9, p. 1944-1947, 16 jul. 2020.

GUAN, Wei-Jie *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **New England Journal Of Medicine**, [S.l.], v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 30 abr. 2020.

GUPTA, Aakriti *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nature Medicine**, [S.l.], v. 26, n. 7, p. 1017-1032, jul. 2020.

GUPTA, Shruti *et al.* AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 161-176, 16 out. 2020.

HAMILTON, Patrick *et al.* Characteristics and outcomes of hospitalised patients with acute kidney injury and COVID-19. **Plos One**, [S.L.], v. 15, n. 11, p. 1-18, 3 nov. 2020.

HECTORS, Stefanie J. *et al.* Multivariate analysis of CT imaging, laboratory, and demographical features for prediction of acute kidney injury in COVID-19 patients: a bi-centric analysis. **Abdominal Radiology**, [S.L.], p. 1-8, 24 out. 2020.

HIRSCH, Jamie S. *et al.* Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. **Kidney International**, [S.L.], v. 98, n. 1, p. 209-218, jul. 2020.

HITTESDORF, Erin *et al.* Mortality and renal outcomes of patients with severe COVID-19 treated in a provisional intensive care unit. **Journal Of Critical Care**, [S.L.], v. 62, p. 172-175, abr. 2021.

HONG, Daqing *et al.* Kidney manifestations of mild, moderate and severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study. **Clinical Kidney Journal**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 340-346, 9 maio 2020.

HUSAIN-SYED, Faeq *et al.* Acute kidney injury and urinary biomarkers in hospitalized patients with coronavirus disease-2019. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.L.], v. 35, n. 7, p. 1271-1274, 1 jul. 2020.

JOSEPH, Adrien *et al.* Acute kidney injury in patients with SARS-CoV-2 infection. **Annals Of Intensive Care**, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 1-8, 3 set. 2020.

KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. **Kidney international.**, [S.L.] ; v. 2, n.1, p 1–138, 2012.

KHAN, Shaza *et al.* Does SARS-CoV-2 Infect the Kidney? **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 31, n. 12, p. 2746-2748, 13 out. 2020.

KOLHE, Nitin V. *et al.* Acute kidney injury associated with COVID-19: a retrospective cohort study. **Plos Medicine**, [S.L.], v. 17, n. 10, p. 1-16, 30 out. 2020.

KOZA, Yavuzer. Acute kidney injury: current concepts and new insights. **Journal Of Injury And Violence Research**, [S.L.], p. 58-62, 1 jan. 2016.

LAM, Tommy Tsan-Yuk *et al.* Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. **Nature**, [S.L.], v. 583, n. 7815, p. 282-285, 26 mar. 2020.

LEE, John R. *et al.* Characteristics of Acute Kidney Injury in Hospitalized COVID-19 Patients in an Urban Academic Medical Center. **Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 16, n. 2, p. 284-286, 18 set. 2020.

LEVEY, Andrew S.; JAMES, Matthew T.. Acute Kidney Injury. **Annals Of Internal Medicine**, [S.l.], v. 167, n. 9, p. 66-79, 7 nov. 2017.

LI, Qun *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. **New England Journal Of Medicine**, [S.l.], v. 382, n. 13, p. 1199-1207, 26 mar. 2020.

LI, Qinglin *et al.* Acute Kidney Injury Can Predict In-Hospital Mortality in Elderly Patients with COVID-19 in the ICU: a single-center study. **Clinical Interventions In Aging**, [S.L.], v. 15, p. 2095-2107, nov. 2020.

LI, Maochen; LOU, Fuxing; FAN, Huahao. SARS-CoV-2 variants: a new challenge to convalescent serum and mrna vaccine neutralization efficiency. **Signal Transduction And Targeted Therapy**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 150-151, 10 abr. 2021.

LIM, Jeong-Hoon *et al.* Fatal Outcomes of COVID-19 in Patients with Severe Acute Kidney Injury. **Journal Of Clinical Medicine**, [S.L.], v. 9, n. 6, p. 1-15, 3 jun. 2020.

LOUIS, Guillaume *et al.* Acute kidney injury in severe SARS-CoV-2 infection: an experience report in eastern france. **Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine**, [S.L.], v. 40, n. 1, p. 100788, fev. 2021.

LUTHER, Tomas *et al.* COVID-19 patients in intensive care develop predominantly oliguric acute kidney injury. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, [S.L.], v. 65, n. 3, p. 364-372, 28 nov. 2020.

MARTINEZ-ROJAS, Miguel Angel; VEGA-VEGA, Olynka; BOBADILLA, Norma A.. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? **American Journal Of Physiology-Renal Physiology**, [S.L.], v. 318, n. 6, p. 1454-1462, 1 jun. 2020.

MOHAMED, Muner M B; VELEZ, Juan Carlos Q. Proteinuria in COVID-19. **Clinical Kidney Journal**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 40-47, 1 mar. 2021.

MOORE, Peter K.; HSU, Raymond K.; LIU, Kathleen D.. Management of Acute Kidney Injury: core curriculum 2018. **American Journal Of Kidney Diseases**, [S.L.], v. 72, n. 1, p. 136-148, jul. 2018.

NA, Ki Ryang *et al.* Acute Kidney Injury and Kidney Damage in COVID-19 Patients. **Journal Of Korean Medical Science**, [S.L.], v. 35, n. 28, p. 1-9, 2020.

NADIM, Mitra K. *et al.* COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th acute disease quality initiative (adqi) workgroup. **Nature Reviews Nephrology**, [S.L.], p. 748-764, 15 out. 2020.

NCBI. **Síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=2697049>. Acesso em: 18 out. 2020.

NG, Jia H. *et al.* Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. **American Journal Of Kidney Diseases**, [S.L.], v. 77, n. 2, p. 204-215, fev. 2021

NIMKAR, Abhishek *et al.* Incidence and Risk Factors for Acute Kidney Injury and Its Effect on Mortality in Patients Hospitalized From COVID-19. **Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes**, [S.L.], v. 4, n. 6, p. 687-695, dez. 2020.

NUGENT, James *et al.* Assessment of Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Function After Hospital Discharge Among Patients With and Without COVID-19. **Jama Network Open**, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 1-12, 10 mar. 2021.

OSTERMANN, Marlies *et al.* Drug management in acute kidney disease - Report of the Acute Disease Quality Initiative XVI meeting. **British Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 84, n. 2, p. 396-403, 1 dez. 2017.

PAEK, Jin Hyuk *et al.* Severe acute kidney injury in COVID-19 patients is associated with in-hospital mortality. **Plos One**, [S.L.], v. 15, n. 12, p. 1-12, 9 dez. 2020.

PEI, Guangchang *et al.* Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 31, n. 6, p. 1157-1165, 28 abr. 2020.

PELAYO, Jerald *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 Medicine**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 223-231, 2020.

PENG, Suyuan *et al.* Early versus late acute kidney injury among patients with COVID-19—a multicenter study from Wuhan, China. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.L.], v. 35, n. 12, p. 2095-2102, dez. 2020.

PERICO, Luca *et al.* Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. **Nature Reviews Nephrology**, [S.L.], 19 out. 2020.

PHUA, Jason *et al.* Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S.L.], v. 8, n. 5, p. 506-517, 6 maio 2020.

PLATTO, Sara; XUE, Tongtong; CARAFOLI, Ernesto. COVID19: an announced pandemic. **Cell Death & Disease**, [S.L.], v. 11, n. 9, p. 1-13, set. 2020.

PORTOLÉS, Jose *et al.* Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. **Nephrology Dialysis Transplantation**, [S.L.], v. 35, n. 8, p. 1353-1361, 1 ago. 2020.

PUELLES, Victor G. *et al.* Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 383, n. 6, p. 590-592, 6 ago. 2020.

RIELLA, Miguel Carlos. *Princípios de Nefrologia e Distúrbios Hidroeletrólíticos*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. 1247 p.

RONCO, Claudio; BELLOMO, Rinaldo; A KELLUM, John. Acute kidney injury. **The Lancet**, [S.L.], v. 394, n. 10212, p. 1949-1964, nov. 2019.

RUBIN, Sébastien *et al.* Characterization of acute kidney injury in critically ill patients with severe coronavirus disease 2019. **Clinical Kidney Journal**, [S.L.], p. 354-361, 6 jun. 2020.

RUSSO, Elisa *et al.* Kidney disease and all-cause mortality in patients with COVID-19 hospitalized in Genoa, Northern Italy. **Journal Of Nephrology**, [S.L.], v. 34, n. 1, p. 173-183, 6 out. 2020.

SANG, Ling *et al.* The incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury in severe and critically ill patients with COVID-19 in mainland China: a retrospective study. **Bmc Pulmonary Medicine**, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 1-10, 9 nov. 2020.

SANTORIELLO, Dominick *et al.* Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 31, n. 9, p. 2158-2167, 29 jul. 2020.

SHARMA, Purva *et al.* COVID-19–Associated Kidney Injury: a case series of kidney biopsy findings. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 31, n. 9, p. 1948-1958, 13 jul. 2020.

SOUZA, William Marciel de *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. **Nature Human Behaviour**, [S.L.], v. 4, n. 8, p. 856-865, 31 jul. 2020.

SU, Hua *et al.* Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. **Kidney International**, [S.L.], v. 98, n. 1, p. 219-227, jul. 2020.

SUNDARAM, Supraja; SONI, Mamta; ANNIGERI, Rajeev. Urine abnormalities predict acute kidney injury in COVID-19 patients: an analysis of 110 cases in chennai, south india. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 187-191, jan. 2021.

SUPASA, Piyada *et al.* Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera. **Cell**, [S.L.], v. 184, n. 8, p. 2201-2211, abr. 2021.

TAHER, Abdulraqueeb *et al.* Acute Kidney Injury in COVID-19 Pneumonia: a single-center experience in bahrain. **Cureus**, [S.L.], p. 1-14, 12 ago. 2020.

TAN, Li-Shan *et al.* Association of acute kidney injury and clinical outcomes in patients with COVID-19 in Shenzhen, China: a retrospective cohort study. **American Journal Of Translational Research**, S.L., p. 6931-6940, 15 set. 2020.

TAY, Matthew Zirui *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, [S.l.], v. 20, n. 6, p. 363-374, 28 abr. 2020.

TRABULUS, Sinan *et al.* Kidney function on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19. **Plos One**, [S.L.], v. 15, n. 9, p. 1-14, 3 set. 2020

VELEZ, Juan Carlos Q.; CAZA, Tiffany; LARSEN, Christopher P.. COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with covid-19. **Nature Reviews Nephrology**, [S.L.], v. 16, n. 10, p. 565-567, 4 ago. 2020.

WANG, Dawei *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. **Jama**, [S.l.], v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 17 mar. 2020.

WANG, Feilong *et al.* Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: a multicenter retrospective study. **Blood Purification**, [S.L.], p. 1-7, 8 dez. 2020.

WANG, Jing *et al.* Identify the Risk Factors of COVID-19-Related Acute Kidney Injury: a single-center, retrospective cohort study. **Frontiers In Medicine**, [S.L.], v. 7, p. 1-10, 28 jul. 2020.

WANG, Luwen *et al.* Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: an analysis of 116 hospitalized patients from wuhan, china. **American Journal Of Nephrology**, [S.L.], v. 51, n. 5, p. 343-348, 2020.

WHO. **COVID-19 Weekly Epidemiological Update**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---17-november-2020>. Acesso em: 17 nov. 2020.

WHO. **WHO- Convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part** . 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>. Acesso em: 05 maio 2021.

WU, Zunyou; MCGOOGAN, Jennifer M.. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. **Jama**, [S.l.], v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 7 abr. 2020.

XIA, Peng *et al.* Clinicopathological Features and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 with Prolonged Disease Course: a retrospective cohort. **Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 31, n. 9, p. 2205-2221, 21 ago. 2020

YAN, Qi *et al.* Acute Kidney Injury Is Associated With In-hospital Mortality in Older Patients With COVID-19. **The Journals Of Gerontology: Series A**, [S.L.], v. 76, n. 3, p. 456-462, 16 jul. 2020.

YANG, Stephen Su *et al.* Outcomes and clinical practice in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit in Montréal, Canada: a descriptive analysis. **Cmaj Open**, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 788-795, out. 2020.

YU, Yuan *et al.* Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. **Critical Care**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 1-10, 14 maio 2020.

ZAHID, Umar *et al.* Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: an inner city hospital experience and policy implications. **American Journal Of Nephrology**, [S.L.], v. 51, n. 10, p. 786-796, 2020.

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

ZHENG, Xizi *et al.* Prevalence of Kidney Injury and Associations with Critical Illness and Death in Patients with COVID-19. **Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology**, [S.L.], v. 15, n. 11, p. 1549-1556, 17 set. 2020.

ZHOU, Peng *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, [S.L.], v. 579, n. 7798, p. 270-273, 3 fev. 2020.

APÊNDICES

Apêndice A - Características gerais dos artigos selecionados e dos pacientes com COVID-19 incluídos em cada estudo

Autores	País de origem	Mês/Ano de publicação	Tipo de estudo	Pacientes com COVID-19 (n)	Principais comorbidades (%)	Sexo masculino (%)	Média de Idade (anos)	Condição dos pacientes
AZAM <i>et al.</i> , 2020	EUA	11/2020	Coorte observacional	352	HA 48; DM 25,9 DCV 9,7	57,4	61	Hospitalizados
BOWE <i>et al.</i> , 2020	EUA	12/2020	Coorte	5216	HA 76; DM 49; DCV 30	94	70 ⁺	Hospitalizados
CHAIBI <i>et al.</i> , 2020	França	11/2020	Coorte observacional	211	HA 51; DM 37; DCV 9	77	60	UTI
CHAN <i>et al.</i> , 2020	EUA	05/2020	Coorte observacional retrospectivo	3235	HA 36,9; DM 24,7; DRC 10	57,7	66,5 ⁺	Hospitalizados
CHENG <i>et al.</i> , 2020	China	03/2020	Coorte prospectivo	701	HA 34,4; DM 14,3; TM 4,6	52,4	63 ⁺	Hospitalizados

Autores	País de origem	Mês/Ano de publicação	Tipo de estudo	Pacientes com COVID-19 (n)	Principais comorbidades (%)	Sexo masculino (%)	Média de Idade (anos)	Condição dos pacientes
CHENG <i>et al.</i> ,2020	China	10/2020	Coorte retrospectivo	1392	HA 36; DM 17; DP 6	51	63	Hospitalizados
COSTA <i>et al.</i> ,2020	Brasil	10/2020	Coorte retrospectiva	102	HA 53,9; DM 31,4; DP 7,8	58,8	66,5	UTI
CUI <i>et al.</i> , 2020	China	07/2020	Coorte observacional retrospectivo	116	DCV 41,3; HA 32,7; DM 24,1	56,9	59	Hospitalizados
DOHER <i>et al.</i> ,2020	Brasil	12/2020	Coorte retrospectivo	201	HA 48,8; DM 31,8; DCV 12,4	61,2	64 ⁺	UTI
DUDOIGNON <i>et al.</i> ,2020	França	06/2020	Coorte retrospectivo	51	HA 62; DM 40; DCV 10	76,5	63 ⁺	UTI
FISHER <i>et al.</i> , 2020a	EUA	09/2020	Coorte observacional retrospectivo	3345	OB 42,9; DM 27,1; DRC 12,2	53,1	64	Hospitalizados

Autores	País de origem	Mês/Ano de publicação	Tipo de estudo	Pacientes com COVID-19 (n)	Principais comorbidades (%)	Sexo masculino (%)	Média de Idade (anos)	Condição dos pacientes
FISHER <i>et al.</i> , 2020b	Reino Unido	12/2020	Coorte retrospectivo	143	HA 54,5; DM 44,1; DRC 16,1	66,4	56,3	UTI
GUPTA <i>et al.</i> , 2020	EUA	08/2020	Coorte multicêntrico	3099	HA 60,3; DM 39,6; DCV 12,6	64,6	62	UTI
HAMILTON <i>et al.</i> , 2020	Reino Unido	11/2020	Coorte retrospectivo	1032	DM 26,5; DR 14; DEM 15,2	55,1	71 ⁺	Hospitalizados
HECTORS <i>et al.</i> , 2020	EUA	10/2020	Coorte retrospectivo	45	HA 57,8; DM 28,9; DCV 13,3	51	65	Hospitalizados
HIRSCH <i>et al.</i> , 2020	EUA	05/2020	Coorte observacional retrospectivo	5449	HA 55,7; DM 33; OB 27,1	60,9	64 ⁺	Hospitalizados
HITTESDORF <i>et al.</i> , 2020	EUA	12/2020	Coorte retrospectivo	116	HA 53,4; OB 44; DM 43,1	64,7	61,5	UTI

Autores	País de origem	Mês/Ano de publicação	Tipo de estudo	Pacientes com COVID-19 (n)	Principais comorbidades (%)	Sexo masculino (%)	Média de Idade (anos)	Condição dos pacientes
HONG <i>et al.</i> , 2020	China	05/2020	Coorte retrospectivo	168	HA 17,3; DM 8,3; DCV 3,6	54,2	46,7	Hospitalizados
HUSAIN-SYED <i>et al.</i> , 2020	Alemanha	07/2020	Coorte prospectivo observacional	23	HA 52,2; DM 30,4; DCV 21,7	82,6	60 ⁺	Hospitalizados
JOSEPH <i>et al.</i> , 2020	França	09/2020	Coorte retrospectivo	100	HA 56; DM 30; DRC 29	70	59 ⁺	UTI
KOLHE <i>et al.</i> , 2020	Reino Unido	10/2020	Coorte retrospectivo	1161	DP 26,7; DM 21,9; DRC 19,2	56,6	72,1	Hospitalizados
LEE <i>et al.</i> , 2021	EUA	02/2021	Coorte retrospectivo	1002	HA 60; DM 38; OB 18	62	66 ⁺	Hospitalizados
LI <i>et al.</i> , 2020	China	11/2020	Coorte retrospectivo	107	HA 68,2; DCV 30,8; DP 21,5	64,5	70	UTI

Autores	País de origem	Mês/Ano de publicação	Tipo de estudo	Pacientes com COVID-19 (n)	Principais comorbidades (%)	Sexo masculino (%)	Média de Idade (anos)	Condição dos pacientes
LIM <i>et al.</i> , 2020	Coreia do Sul	06/2020	Coorte retrospectivo	160	HA 48,1; DM 31,2; TC 18,7	53,7	*	Hospitalizados
LOUIS <i>et al.</i> , 2020	França	11/2020	Coorte observacional	181	HA 73; OB 38; DM 30	70	*	UTI
LUTHER <i>et al.</i> , 2020	Suíça	11/2020	Coorte observacional prospectivo	57	HA 54; DM 28; DP 25	77	59	UTI
NA <i>et al.</i> , 2020	Coreia do Sul	06/2020	Coorte prospectivo	66	DM 15,2; HA 18,2; DCV 3	53	45,6	Hospitalizados
NG <i>et al.</i> , 2020	EUA	09/2020	Coorte observacional retrospectivo	9657	HA 59,3; DM 35,9; DCV 12,9	59,5	66 ⁺	Hospitalizados
NIMKAR <i>et al.</i> , 2020	EUA	12/2020	Coorte retrospectivo	327	HA 63,9; DM 42,5; HL 34,3	55,7	71	Hospitalizados

Autores	País de origem	Mês/Ano de publicação	Tipo de estudo	Pacientes com COVID-19 (n)	Principais comorbidades (%)	Sexo masculino (%)	Média de Idade (anos)	Condição dos pacientes
PAEK <i>et al.</i> , 2020	Coreia do Sul	12/2020	Coorte observacional retrospectivo	704	HA 32,1; DM 17,5; DCV 10,3	29,8	57,7	Hospitalizados
PELAYO <i>et al.</i> , 2020	EUA	06/2020	Coorte retrospectivo	223	HA 72; DM 47	52	65,9	Hospitalizadas
PENG <i>et al.</i> , 2020	China	12/2020	Coorte retrospectivo	4020	HA 21,2; DM 10,5; DCV 6,7	47,6	61	Hospitalizados
PORTOLÉS <i>et al.</i> , 2020	Espanha	06/2020	Coorte prospectivo	1603	HA ou DCV 35,7; OB 20,3; DM 15,2	59,6	64,2	Hospitalizados
RUBIN <i>et al.</i> , 2020	França	06/2020	Coorte	71	HA 61; DM 30; DCV 24	77	61,2	UTI

Autores	País de origem	Mês/Ano de publicação	Tipo de estudo	Pacientes com COVID-19 (n)	Principais comorbidades (%)	Sexo masculino (%)	Média de Idade (anos)	Condição dos pacientes
RUSSO <i>et al.</i> , 2020	Itália	10/2020	Coorte retrospectivo observacional	777	HA 49; DM 16; DVC 16	59	70	Hospitalizados
SANG <i>et al.</i> , 2020	China	11/2020	Coorte retrospectivo	210	HA 46,7; DM 21; DCV 11	62,4	64	UTI
SUNDARAM <i>et al.</i> , 2020	Índia	12/2020	Coorte retrospectivo	110	DM 52,7; HA 47,3; DCV 22,7	70	61,2	Hospitalizados
TAHER <i>et al.</i> , 2020	Bahrain	08/2020	Coorte retrospectivo observacional	73	HA 42,5; DM 45,2; DCV 12,3	60,3	54,3	Hospitalizados
TAN <i>et al.</i> , 2020	China	10/2020	Coorte retrospectivo	417	HA 13,2; DCV 6,2; DM 4,6	47,3	45,2	Hospitalizados
TRABULUS <i>et al.</i> , 2020	Turquia	09/2020	Coorte	336	HA 35,7; DM 18,8; ML 10,1	57,1	55	Hospitalizados

Autores	País de origem	Mês/Ano de publicação	Tipo de estudo	Pacientes com COVID-19 (n)	Principais comorbidades (%)	Sexo masculino (%)	Média de Idade (anos)	Condição dos pacientes
WANG, <i>et al.</i> , 2020b	China	12/2020	Coorte retrospectivo	275	HA 54,5; DM 22,5; DP 13,5	58,4	69 ⁺	UTI
WANG <i>et al.</i> , 2020c	China	07/2020	Coorte retrospectivo	116	HA 40,5; DM 17,2; DCV 10,3	53,4	62 ⁺	Hospitalizados
WANG <i>et al.</i> , 2020d	China	03/2020	*	116	HA 37,1; DM 15,5; TM 10,3	57,8	54 ⁺	Hospitalizados
XIA <i>et al.</i> , 2020	China	07/2020	Coorte retrospectivo	81	HA 53,1; DM 23,5; DCV 21	66,7	66,6	UTI
YAN <i>et al.</i> , 2020	China	07/2020	Coorte retrospectivo observacional	882	DCV 58,2; DM 31,4; DP 9,8	49,9	71 ⁺	Hospitalizados

Autores	País de origem	Mês/Ano de publicação	Tipo de estudo	Pacientes com COVID-19 (n)	Principais comorbidades (%)	Sexo masculino (%)	Média de Idade (anos)	Condição dos pacientes
YANG <i>et al.</i> , 2020	Canadá	11/2020	Coorte retrospectivo	106	HA 51,9; OB 46,1; DM 28,3	60,4	66 ⁺	UTI
YU <i>et al.</i> , 2020	China	05/2020	Coorte prospectivo observacional	226	HA 42,5; DM 20,8; DCV 9,7	61,5	64 ⁺	UTI
ZAHID <i>et al.</i> , 2020	EUA	08/2020	Coorte retrospectivo	469	HA 68,8; DM 46,7; HL 31,4	57,1	64,2	Hospitalizados
ZHENG <i>et al.</i> , 2020	China	11/2020	Coorte retrospectivo	555	HA 28; DM 10; DCV 7	48	52 ⁺	Hospitalizados

* Informação não relatada

+ : Mediana da idade dos pacientes

DCV: Doenças cardiovasculares; DEM: Demência; DM: Diabetes Mellitus; DP: Doenças pulmonares; DR: Doenças renais; DRC: Doença renal crônica; DVC: Doença vascular cerebral HA: Hipertensão; HL: Hiperlipidemia; ML: Malignidade; OB: Obesidade; TC: Transtorno cognitivo; TM: Tumores.

Apêndice B - Lesão renal aguda em pacientes com COVID-19: número (%) de pacientes com LRA, estágios da LRA e desfechos clínicos

Autores	Critério de LRA	Pacientes com COVID-19 (n)	Pacientes com LRA (n,%)	Estágios da LRA (n,%)			Desfechos (n,%)	
				Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	TRS	Óbitos
AZAM <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	352	91 (25,9)	*	*	*	25 (27,5)	*
BOWE <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	5216	1655 (32)	961 (58)	223 (13)	471 (28)***	201 (12)	559 (33,7)
CHAIBI <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	211	105 (49,7)	26 (24,7)	24 (22,8)	55 (52,3)	30 (28,5)	*
CHAN <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	3235	1406 (43)	492 (35)	281(20)	633 (45)	280 (20)	632(45)
CHENG <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	701	36 (5,1)	13 (36)	9 (25)	14 (38,8)	*	*
CHENG <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	1392	99 (7)	42 (42,4)	22 (22,2)	35 (35,3)	15 (15)	71 (72)
COSTA <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	102	57 (55,9)	10 (17,5)	9 (15,7)	38 (66,6)	27 (47,4)	19 (33,3)
CUI <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	116	21 (18,1)	*	*	*	*	12 (57,1)

Autores	Critério de LRA	Pacientes com COVID-19 (n)	Pacientes com LRA (n,%)	Estágios da LRA (n,%)			Desfechos (n,%)	
				Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	TRS	Óbitos
DOHER <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	201	101(50,2)	43 (42,6)	19 (18,8)	39 (38,6)	34 (33,6)	22 (21,8)
DUDOIGNON <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	51	26 (51)	*	*	*	10 (39)	11 (55)
FISHER <i>et al.</i> , 2020a	KDIGO	3345	1903 (56,9)	942 (49,5)	387 (20,3)	574 (30,2)	164 (8,6)	641 (33,7)
FISHER <i>et al.</i> , 2020b	KDIGO	143	108 (79)	8 (7,4)	7 (6,4)	93 (86,1)	*	*
GUPTA <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	3099	1685 (54,3)	*	*	*	637 (20,6)	957 (56,7)
HAMILTON <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	1032	210 (20,3)	75 (36)	43 (20)	92 (44)	32 (15,2)	110 (52,4)
HECTORS <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	45	16 (35,6)	*	*	*	*	*
HIRSCH <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	5449	1993 (36,6)	927 (46,5)	447 (22,4)	619 (31,1)	285 (14,3)	694 (35)

Autores	Critério de LRA	Pacientes com COVID-19 (n)	Pacientes com LRA (n,%)	Estágios da LRA (n,%)			Desfechos (n,%)	
				Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	TRS	Óbitos
HITTESDORF <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	116	76 (65,5)	24 (31,5)	15 (19,7)	37 (48,6)	*	28 (36,8)
HONG <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	168	1 (0,5)	*	*	*	*	*
HUSAIN-SYED <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	23	12 (52,2)	7 (58,3)	1 (8,3)	4 (33,3)	3	3
JOSEPH <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	100	81(81)	44 (54,3)	10 (12,3)	27 (33,3)	13 (16)	28 (35)
KOLHE <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	1161	304 (26,2)	175 (57,6)	56 (18,4)	73 (24)	23 (7,6)	184 (60,5)
LEE <i>et al.</i> , 2021	KDIGO	1002	294 (29)	182 (61,9)	29 (9,8)	83 (28,2)	59 (20)	118 (40)
LI <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	107	48 (44,9)	17 (35,4)	9 (18,8)	22 (45,8)	17 (35,4)	40 (83,3)
LIM <i>et al.</i> , 2020	AKIN	160	30 (18,75)	14 (46,7)	4 (13,3)	12 (40,0)	5 (16,7)	17 (56,7)
LOUIS <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	181	80 (44)	27(33,7)	11(13,7)	42(52,5)	28 (35)	47 (59)

Autores	Critério de LRA	Pacientes com COVID-19 (n)	Pacientes com LRA (n,%)	Estágios da LRA (n,%)			Desfechos (n,%)	
				Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	TRS	Óbitos
LUTHER <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	57	51 (89)	9 (17,6)	29 (56,8)	13 (25,4)	9 (17,6)	14 (28)
NA <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	66	3 (4,5)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	0
NG <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	9657	3854 (39,9)	1644 (42,6)	840 (21,8)	1370 (35,5)**	638 (16,5)	1997 (51,8)
NIMKAR <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	327	179 (54,7)	69 (38,5)	42 (23,4)	68 (37,9)	20 (11,1)	104 (58,1)
PAEK <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	704	28 (4)	15 (53,6)	3 (10,7)	10 (35,7)	8 (28,5)	13 (46)
PELAYO <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	223	110 (49,3)	*	*	*	9 (8)	34 (31)
PENG <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	4020	285 (7,1)	152 (53,3)	66 (23,2)	67 (23,5)	67 (23,5)	112 (39,2)
PORTOLÉS <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	1603	335 (20,8)	*	*	*	17 (5,1)	*
RUBIN <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	71	57 (80)	20 (35)	20(35)	17 (30)	10 (18)	4 (7)

Autores	Critério de LRA	Pacientes com COVID-19 (n)	Pacientes com LRA (n,%)	Estágios da LRA (n,%)			Desfechos (n,%)	
				Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	TRS	Óbitos
RUSSO <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	777	176 (22,6)	*	*	*	21 (12)	110 (63)
SANG <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	210	92 (43,8)	13 (14,1)	15 (16,3)	64 (69,6)	52 (56,5)	65 (70,6)
SUNDARAM <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	110	31 (28,2)	*	*	*	7(22,5)	18(66,7)
TAHER <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	73	29 (39,7)	8 (27,5)	11 (37,9)	10 (34,4)	7 (24,1)	12 (41,4)
TAN <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	417	40 (9,6)	*	*	*	*	3 (7,5)
TRABULUS <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	336	98 (29,2)	67 (68,3)	16 (16,3)	15 (15,3)	4 (4)	34 (34,6)
WANG <i>et al.</i> , 2020b	KDIGO	275	136 (49,5)	46 (33,8)	30 (22,1)	60 (44,1)	37 (27,2)	109 (80,1)
WANG <i>et al.</i> , 2020c	KDIGO	116	12 (10,3)	9(75)	3(25)	0	1(8,3)	*
WANG <i>et al.</i> , 2020d	KDIGO	116	0	0	0	0	0	0

Autores	Critério de LRA	Pacientes com COVID-19 (n)	Pacientes com LRA (n,%)	Estágios da LRA (n,%)			Desfechos (n,%)	
				Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3	TRS	Óbitos
XIA <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	81	41 (50,6)	11 (26,8)	13 (31,7)	17 (41,5)	8 (19,5)	34 (82,92)
YAN <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	882	115 (13)	*	*	*	17 (14,8)	68 (59,1)
YANG <i>et al.</i> , 2020	*	106	20 (18,9)	*	*	*	*	*
YU <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	226	57 (25,2)	23 (40,3)	12 (21)	22 (38,5)	*	*
ZAHID <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	469	128 (27,2)	43 (33,6)	20 (15,6)	65 (50,8)	22 (17,2)	91 (71,1)
ZHENG <i>et al.</i> , 2020	KDIGO	555	29 (6) [#]	8 (38%)	4 (19%)	9 (43%)	7 (24)	12 (41)

* Informação não relatada

** de 1370 pacientes com LRA estágio 3, 732 não necessitaram de TRS e 638 foram submetidos à TRS.

*** Dos 471 com LRA estágio 3, 270 não necessitaram de TRS e 201 foram submetidos à TRS.

dos 29 pacientes, 21 desenvolveram LRA no hospital após internação; apenas os pacientes que desenvolveram LRA após internação foram estadiados.

Apêndice C- Exames laboratoriais de pacientes com COVID-19 e com COVID-19 + LRA

Autores	Alterações no exame de urina		CrS na admissão (mg/dL)		TFG diminuiu?
	COVID-19		COVID-19		
	Geral	LRA	Geral	LRA	Geral
AZAM <i>et al.</i> , 2020	*	*	*	*	Sim
BOWE <i>et al.</i> , 2020	*	*	1,1 ^{+, 1}	1,2	*
CHAIBI <i>et al.</i> , 2020	*	*	1,14	*	*
CHAN <i>et al.</i> , 2020	*	*	*	1,47	*
CHENG <i>et al.</i> , 2020	Proteinúria: 43,9% Hematúria: 26,7%	*	0,87	*	Sim**
CHENG <i>et al.</i> , 2020	Proteinúria: 56% Hematúria: 40%	Proteinúria: 86% Hematúria: 62,7%	0,8	1,0	Sim***
COSTA <i>et al.</i> , 2020	*	*	0,9	1,0	Sim
CUI <i>et al.</i> , 2020	*	*	*	*	*
DOHER <i>et al.</i> , 2020	Proteinúria: 18,9% Hematúria: 17,4% Leucocitúria: 12,9%	Proteinúria: 18,9% Hematúria: 58,1% Leucocitúria: 46,5%	0,98	1,20	Sim

Autores	Alterações no exame de urina		CrS na admissão (mg/dL)		TFG diminuiu?
	COVID-19		COVID-19		
	Geral	LRA	Geral	LRA	
DUDOIGNON <i>et al.</i> , 2020	Proteinúria: 100%	Proteinúria: 100%	0,84	1,02	*
FISHER <i>et al.</i> , 2020a	Proteinúria: 54,4%	Proteinúria: 62,1%	*	*	*
FISHER <i>et al.</i> , 2020b	*	*	*	*	*
GUPTA <i>et al.</i> , 2020	*	*	1,04	*	*
HAMILTON <i>et al.</i> , 2020	*	*	0,93	1,48	*
HECTORS <i>et al.</i> , 2020	*	*	0,98	1,15	Sim
HIRSCH <i>et al.</i> , 2020	*	Proteinúria: 42,1% Hematúria: 40,9% Leucocitúria: 36,5%	1,01	1,24	Sim [#]
HITTESDORF <i>et al.</i> , 2020	*	*	1,67	*	*
HONG <i>et al.</i> , 2020	Proteinúria: 23% Hematúria: 24,3%	*	0,73	*	Sim
HUSAIN-SYED <i>et al.</i> , 2020	Proteinúria: 82,6%	*	0,90	1,15	Sim
JOSEPH <i>et al.</i> , 2020	*	*	0,73	0,76	*

Autores	Alterações no exame de urina		CrS na admissão (mg/dL)		TFG diminuiu?
	COVID-19		COVID-19		
	Geral	LRA	Geral	LRA	
LEE <i>et al.</i> , 2021	Proteinúria: 68% Hematúria: 48%	Proteinúria: 77% Hematúria: 65% Cilindros granulares:21%	1,0	1,2	*
LI <i>et al.</i> , 2020	Proteinúria: 42,9% Hematúria: 43,9%	Proteinúria: 68,8% Hematúria: 58,3%	*	0,94	*
LOUIS <i>et al.</i> , 2020	*	*	*	*	*
LUTHER <i>et al.</i> , 2020	Albuminúria: 73%	*	*	*	*
KOLHE <i>et al.</i> , 2020	*	*	*	*	*
LIM <i>et al.</i> , 2020	*	*	*	1,1	*
NA <i>et al.</i> , 2020	Proteinúria: 13,6% Hematúria: 15,15%	*	0,65	0,58	*
NG <i>et al.</i> , 2020	*	*	*	1,3	Sim
NIMKAR <i>et al.</i> , 2020	*	*	*	*	*
PAEK <i>et al.</i> , 2020	*	*	*	1,6	*

Autores	Alterações no exame de urina		CrS na admissão (mg/dL)		TFG diminuiu?
	COVID-19		COVID-19		
	Geral	LRA	Geral	LRA	
PELAYO <i>et al.</i> , 2020	Proteinúria: 48% Hematúria: 42%	Proteinúria: 74% Hematúria: 65%	*	*	Sim [#]
PENG <i>et al.</i> , 2020	Proteinúria: 36,6%	Proteinúria: 57,1%	0,73 ⁺	1,05 ⁺	*
PORTOLÉS <i>et al.</i> , 2020	Proteinúria: 37,8% Hematúria: 45,6% Leucocitúria: 31,8%	*	1,0	*	*
RUBIN <i>et al.</i> , 2020	*	Hematúria: 69% Leucocitúria: 47% Glicosúria: 4%	1,31	*	*
RUSSO <i>et al.</i> , 2020	Proteinúria: 50%	Proteinúria: 74%	0,9	*	*
SANG <i>et al.</i> , 2020	*	*	0,79	0,85	*
SUNDARAM <i>et al.</i> , 2020	Proteinúria: 58,2% Hematúria: 17,3% Glicosúria: 31,8%	Proteinúria: 58,1% Hematúria: 32,3%	1,08	*	*
TAHER <i>et al.</i> , 2020	*	Proteinúria: 83% Hematúria: 38%	0,82	0,95	*
TAN <i>et al.</i> , 2020	*	*	0,71	0,77	*

Autores	Alterações no exame de urina		CrS na admissão (mg/dL)		TFG diminuiu?
	COVID-19		COVID-19		
	Geral	LRA	Geral	LRA	
TRABULUS <i>et al.</i> , 2020	Proteinúria: 25,3% Hematúria: 34,3%	*	1,2	*	Sim
XIA <i>et al.</i> , 2020	Proteinúria: 15.5% Hematúria: 32.4%	Proteinúria: 18,2% Hematúria: 33,3%	0,9 ⁺	1,18 ⁺	Sim
YAN <i>et al.</i> , 2020	*	*	*	*	Sim
YANG <i>et al.</i> , 2020	*	*	*	*	*
YU <i>et al.</i> , 2020	*	*	0,73	*	*
WANG <i>et al.</i> , 2020b	Proteinúria: 7,2%	*	*	*	*
WANG <i>et al.</i> , 2020c	Proteinúria: 21,6% Hematúria: 20,7%	Proteinúria: 50% Hematúria: 33,3%	0,76	1,44	Sim
WANG <i>et al.</i> , 2020d	*	*	0,67	0,67	*
ZAHID <i>et al.</i> , 2020	*	Proteinúria: 53,2% Hematúria: 46,8%	1,17	1,68	Sim
ZHENG <i>et al.</i> , 2020	Proteinúria: 33% Hematúria 22%	*	0,7	*	*

* Informação não relatada;

+ Mediana

** Em 13,1% dos pacientes COVID-19;

*** Em 11% dos pacientes

Em pacientes com COVID-19 e LRA

1 : Valor da creatina sérica basal