



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA BEATRIZ GOMES VILAS BOAS

***INFEÇÃO SARS-COV-2 E O SEU IMPACTO NO RIM***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE NEFROLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RUI ALVES

DRA. CATARINA ROMÃOZINHO

NOVEMBRO/2021



# Infeção SARS-CoV-2 e o seu impacto no rim

**Artigo de Revisão Narrativa**

*Área Científica de Nefrologia*

Ana Beatriz Gomes Vilas Boas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>1</sup> beatriz.vilasboas0098@gmail.com

Trabalho final com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos integrados em Medicina.

**Orientador:** Professor Doutor Rui Alves, professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. (ralves@fmed.uc.pt)

**Coorientadora:** Dra. Catarina Romãozinho, assistente Convidada de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. (caraomaozinho@gmail.com)

Coimbra, novembro de 2021



# ÍNDICE

---

|  |        |
|--|--------|
| ÍNDICE .....   | - 3 -  |
| ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES .....  | - 5 -  |
| LISTA DE ABREVIATURAS .....  | - 7 -  |
| RESUMO .....   | - 9 -  |
| Palavras-chave.....  | - 10 - |
| ABSTRACT .....   | - 11 - |
| Keywords .....   | - 12 - |
| INTRODUÇÃO .....   | - 13 - |
| METODOLOGIA.....   | - 17 - |
| DISCUSSÃO .....  | - 19 - |
| 1. INFEÇÃO POR SARS-COV-2 .....                                    | - 19 - |
| 1.1. Epidemiologia .....   | - 19 - |
| 1.2. Características virais .....                                  | - 19 - |
| 1.3. COVID-19: clínica e atingimento de órgãos-alvo.....           | - 20 - |
| 2. EPIDEMIOLOGIA DA LESÃO RENAL AGUDA NA COVID-19 .....            | - 22 - |
| 3. ETIOPATOGENIA DA LESÃO RENAL AGUDA NA COVID-19 .....            | - 24 - |
| 3.1. Lesão renal aguda por mecanismos de ação viral direta .....   | - 24 - |
| 3.1.1. Ação viral direta via ECA2 .....                            | - 24 - |
| 3.1.2. Ação viral direta via CD147 .....                           | - 24 - |
| 3.1.3. Dados histopatológicos .....                                | - 25 - |
| 3.2. Lesão renal aguda por mecanismos indiretos da ação viral..... | - 26 - |
| 3.2.1. Mecanismos associados a sépsis.....                         | - 26 - |
| 3.2.2. Nefrotoxicidade .....                                       | - 28 - |
| Tóxicos exógenos.....  | - 28 - |
| Tóxicos endógenos.....   | - 28 - |
| 3.2.3. Lesão endotelial e distúrbios na coagulação .....           | - 29 - |
| 4. PADRÕES HISTOLÓGICOS DE LESÃO RENAL AGUDA NA COVID-19 .....     | - 30 - |
| 4.1. Lesão túbulo-intersticial .....                               | - 30 - |
| 4.1.1. Necrose tubular aguda (NTA).....                            | - 30 - |
| 4.2. Lesão glomerular .....  | - 30 - |
| 4.2.1. Glomerulopatia colapsante.....                              | - 31 - |

|   |        |
|---|--------|
| 4.2.2. Glomerulonefrite rapidamente progressiva tipo 3 – Pauciimune ..... | - 31 - |
| 4.3. Lesão vascular .....   | - 32 - |
| 5. LRA NA COVID-19: CLÍNICA E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS .....              | - 32 - |
| 6. FATORES DE RISCO PARA LRA NA INFEÇÃO POR SARS-COV-2 .....              | - 33 - |
| 7. PROGNÓSTICO DA LESÃO RENAL AGUDA NA COVID-19.....                      | - 35 - |
| 7.1. Gravidade da COVID-19.....   | - 35 - |
| 7.2. Gravidade da lesão renal aguda .....                                 | - 36 - |
| 7.3. Padrão histológico da lesão renal aguda .....                        | - 36 - |
| 7.4. Lesão renal sobreposta a DRC.....                                    | - 36 - |
| 8. EVOLUÇÃO PARA DOENÇA RENAL CRÔNICA .....                               | - 38 - |
| CONCLUSÕES .....  | - 41 - |
| AGRADECIMENTOS .....  | - 47 - |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....  | - 49 - |

# ÍNDICE DE ILUSTRAÇÕES

---

|  |        |
|--|--------|
| Figura 1 – Manifestações clínicas da infeção por SARS-CoV-2..              | - 21 - |
| Tabela 1 – Estádios da lesão renal aguda.....                              | - 21 - |
| Tabela 2 – Incidência de LRA em doentes com infeção por SARS-CoV-2. ....   | - 22 - |
| Tabela 3 – Mortalidade da LRA no contexto de infeção por SARS-CoV-2.....   | - 23 - |
| Tabela 4 – Fatores de risco para o desenvolvimento de LRA na COVID-19..... | - 34 - |





# LISTA DE ABREVIATURAS

---

**ADAMTS13**, Protease de clivagem do fator de von Willebrand

**ANCA**, Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos

**AKIN**, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*

**CID**, Coagulação Intravascular Disseminada

**CMV**, Citomegalovírus

**COVID-19**, COrona Vírus Doença - 2019

**DRC**, Doença Renal Crónica

**ECA**, Enzima conversora da angiotensina

**ECMO**, Oxigenação por membrana extracorporal

**GESF**, Glomerulosclerose Segmentar e Focal

**HTA**, Hipertensão Arterial

**IFN**, Interferão

**IL**, Interleucina

**IMC**, Índice de massa corporal

**IRoc-GN**, Registo internacional para infeção COVID-19 em glomerulonefrites

**KDIGO**, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*

**LRA**, Lesão Renal Aguda

**MERS-CoV**, Coronavírus da Síndrome Respiratória do Médio Oriente

**NF**, Fator nuclear

**Nsp**, Proteína não estrutural

**NTA**, Necrose Tubular Aguda

**OMS**, Organização Mundial de Saúde

**ORF**, Fases de leitura aberta

**PV19**, Parvovírus 19

**RNA**, Ácido ribonucleico

**SARS-CoV**, Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave

**SARS-CoV-2**, Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2

**SDRA**, Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda

**TCD**, Túbulo contornado distal

**TCP**, Túbulo contornado proximal

**TFG**, Taxa de filtração glomerular

**TNF**, Fator de necrose tumoral

**TSFR**, Terapêutica substitutiva da função renal

**UCI**, Unidade de cuidados intensivos

**VHB**, Vírus da Hepatite B

**VIH**, Vírus da Imunodeficiência Humana

# RESUMO

---

**Introdução:** A infecção pelo SARS-CoV-2 foi declarada pandemia mundial pela Organização Mundial de Saúde e, até outubro de 2021, foi associada a mais de 246 milhões de casos e a 5 milhões de mortes em todo o mundo. A lesão renal aguda é uma das alterações extrapulmonares mais importantes. Assim, torna-se essencial compreender a fisiopatologia e os padrões histológicos da lesão renal nestes indivíduos e identificar as condições que predis põem ao desenvolvimento de determinado padrão de lesão em detrimento de outro. Também há a necessidade de conhecer os fatores de risco e os fatores preditores de prognóstico de lesão renal aguda associada à COVID-19, de modo a predizer o risco de evolução para doença renal crônica.

**Metodologia:** Foram consultadas as bases de dados PubMed e EMBASE entre 1 de maio e 31 de outubro de 2021. De entre os resultados obtidos, foi feita uma seleção dos artigos com base na pertinência do seu tema e na relevância dos mesmos junto da comunidade científica. Foram também utilizados artigos extrapesquisa com o objetivo de dar alicerces científicos ao trabalho.

**Discussão:** A infecção pelo SARS-CoV-2 está associada a uma elevada transmissibilidade e tropismo de órgão-alvo. O desenvolvimento de lesão renal aguda ocorre em 5,1% a 46% dos casos e associa-se a mortalidades que rondam os 50%. A etiologia da lesão renal aguda é multifatorial e divide-se em mecanismos de ação viral direta e indireta. A citotoxicidade dá-se sobretudo à custa da ligação do vírus à enzima conversora da angiotensina 2, recetor presente nas células tubulares e podocitárias renais e da ligação viral ao recetor CD147. A avaliação histológica de várias peças permitiu comprovar a existência de material viral no interior das células renais. Os mecanismos indiretos de lesão renal estão relacionados com estados de sépsis, distúrbios na coagulação e com nefrotoxicidade por agentes exógenos e endógenos. A necrose tubular aguda – de etiologia isquêmica, nefrotóxica, por ação viral direta ou indeterminada – é a principal alteração encontrada nestes indivíduos. Padrões de lesão glomerular e vascular também podem estar presentes em doentes com COVID-19. Os fatores de risco associados à afeção renal são: idade avançada, sexo masculino, comunidades minoritárias, indicadores de COVID-19 severa, diabetes mellitus, hipertensão arterial, doença cardiovascular e respiratória e uso de fármacos nefrotóxicos. Nos doentes com envolvimento renal, têm vindo a ser identificados como fatores de mau prognóstico: a gravidade da COVID-19, a gravidade da lesão renal aguda, os padrões histológicos glomerular e vascular e a existência de doença renal crônica prévia. O desenvolvimento de doença renal crônica surge como uma consequência natural e frequente após a lesão renal aguda associada à COVID-19.

**Conclusões:** A COVID-19 tem implicações renais a curto prazo muito bem estabelecidas. O desenvolvimento de doença renal crónica é uma consequência lógica da situação. Os fatores de risco e de prognóstico descritos ajudam a projetar no futuro as possíveis repercussões renais da COVID-19. Contudo, os dados disponíveis relativos à afeção crónica de órgão-alvo são poucos e muito vagos. Deste modo, a relação da lesão renal aguda por COVID-19 com a progressão para doença renal crónica é um tópico desafiante e essencial de ser estudado num futuro próximo.

**Palavras-chave:** Infecção por SARS-CoV-2; COVID-19; Manifestações renais; Lesão renal aguda; Doença renal crónica.

# ABSTRACT

---

**Introduction:** The outbreak of the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 has rapidly evolved into a global pandemic. Is associated with more than 246 million cases, 31% of which in Europe, and 5 million deaths worldwide. Acute kidney injury is one of the most important extrapulmonary manifestations in the coronavirus 2019 disease. Understanding the etiology and the pathophysiology associated to the kidney injury is essential. Risk factors for the development of kidney damage and prognosis predictors have also a very important role in the risk assessment to the development of chronic kidney disease.

**Methods:** Between 1st May and 31st October of 2021 the PubMed and EMBASE databases were consulted. The articles' selection was based on the relevance of the subjects and of the scientific community. Additionally, extra-research articles were included to provide strong scientific foundations.

**Discussion:** The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 is associated with high transmissibility and multiorgan tropism. The incidence of acute kidney injury in coronavirus 2019 disease is 5.1% to 46% and it is associated with a 50% mortality. The acute kidney injury has a multifactorial etiology that could be divided into direct cytopathogenic mechanisms and indirect mechanisms of kidney injury. Cytotoxicity is mainly due to viral binding with the angiotensin converting enzyme 2, a receptor located in tubular epithelial cells and in pod cells, and due to viral binding to the CD147 receptor. The histological evaluation of several kidney pieces proved the existence of viral material inside the renal cells. In the other hand, indirect mechanisms of kidney damage are due to sepsis status, coagulation disorders and nephrotoxicity. Acute tubular necrosis is the main alteration in these individuals, although glomerular and vascular injuries are also present. Risk factors associated with acute kidney disease are advanced age, male gender, minority communities, indicators of severe coronavirus 2019 disease, diabetes mellitus, arterial hypertension, cardiovascular and respiratory diseases and use of nephrotoxic drugs. Severe coronavirus 2019 disease, severe acute kidney injury, glomerular alterations and previous chronic kidney disease are factors of worse prognosis in these patients. Thus, there appears to be an intrinsic risk to the development or progression of chronic kidney disease.

**Conclusions:** Coronavirus 2019 disease has well-established short-term renal implications. The development of chronic kidney disease is a logical consequence for this situation in a medium-long term. Risk and prognostic factors that were described are helpful to project into the future the possible complications. However, the available data are short to help us understand the real consequences of chronic organ affection. Thus, the renal impact

in a medium-long term of coronavirus 2019 disease is a challenging and essential topic to be studied in a near future.

**Keywords:** SARS-CoV-2 infection; COVID-19; Renal manifestations; Acute kidney injury; Chronic kidney disease.

# INTRODUÇÃO

---

A infecção pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) é descrita como a terceira infecção causada por um coronavírus altamente patogénico a propagar-se na população humana.<sup>1</sup>

O surto infeccioso teve início na cidade de Whuan, localizada na província de Hubei na China Central, com os primeiros casos relatados em dezembro de 2019.<sup>2</sup> Após a rápida propagação na população humana e disseminação intercontinental, a infecção foi declarada pandemia global pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em março de 2020.<sup>1</sup>

Até ao final do mês de outubro de 2021, foram reportados aproximadamente 246 milhões de casos mundiais e quase 5 milhões de mortes.<sup>3</sup> A incidência na população europeia é das mais significativas, com cerca de 77 milhões de infetados, correspondendo a 31% de todos os casos relatados.<sup>3</sup>

Adicionalmente à elevada transmissibilidade, o SARS-CoV-2 é também detentor de um amplo tropismo de tecidos com capacidade de lesão direta e indireta de órgãos-alvo.<sup>1,4</sup>

A doença causada pelo SARS-CoV-2 foi denominada pela OMS como COVID-19 (COrona Vírus Doença - 2019).<sup>3</sup> Pelo decurso da doença, e sendo a porta de entrada do vírus o sistema respiratório, podemos concluir que o principal órgão afetado pelo SARS-CoV-2 é o pulmão.<sup>1,2,5</sup> Os principais sintomas da COVID-19 são reflexo desse envolvimento. Em mais de 80% dos casos de COVID-19 os principais sintomas são febre, tosse e dispneia, com elevado risco de progressão da doença para síndrome de dificuldade respiratória aguda (SDRA), pneumonia e, até mesmo, morte.<sup>1,2</sup> Além da afeção pulmonar, a COVID-19 causa um impacto significativo e variável em vários órgãos e sistemas, sendo uma das principais alterações descrita na literatura a Lesão Renal Aguda (LRA), com elevada incidência em indivíduos infetados com SARS-CoV-2.<sup>5,6</sup>

A verdadeira incidência de LRA em doentes infetados por SARS-CoV-2 permanece desconhecida, havendo bastante heterogeneidade na literatura existente.<sup>7,8</sup> Estas diferenças significativas parecem ser explicadas principalmente pelo facto de as populações em estudo serem de diferentes áreas geográficas e por alguns estudos considerarem dados relativos a todos os doentes hospitalizados, independentemente da gravidade da COVID-19 ou da LRA, em comparação com utilização de dados referentes apenas a doentes em estado crítico internados em unidades de cuidados intensivos (UCI).<sup>6</sup> Também os valores relativos a doentes com COVID-19 e com necessidade de terapêutica substitutiva da função renal (TSFR) apresentam variações significativas.<sup>6</sup>

A lesão renal causada pelo SARS-CoV-2 tem apresentações clínicas variadas, havendo descrições de padrões de lesão túbulo-intersticial, glomerular e vascular.<sup>4,9,10</sup> Pensa-se que a etiologia da LRA nestes doentes seja multifatorial.<sup>5,9</sup> Os principais mecanismos subjacentes descritos na literatura podem ser divididos em dois grupos: mecanismos de ação viral direta e indireta.<sup>4,6,9,11</sup> A citotoxicidade do SARS-CoV-2 é conseguida à custa de dois recetores celulares, a enzima conversora da angiotensina (ECA) 2 e o CD147 ou basigina.<sup>5,6,11,12</sup> Os mecanismos indiretos de ação viral assentam em questões relacionadas com: instabilidade hemodinâmica com hipoperfusão renal; ativação descontrolada de cascatas inflamatórias no decorrer da doença; alterações da coagulação e com situações de nefrotoxicidade (agentes exógenos e endógenos).<sup>6,11</sup> Torna-se essencial perceber a fisiopatologia associada a cada mecanismo e as condições predisponentes para a presença de determinado padrão de lesão em detrimento de outro.

Os fatores de risco mais claros e bem estabelecidos para o desenvolvimento de LRA são os indicadores de COVID-19 severa, sejam eles a necessidade de ventilação mecânica e/ou de terapêutica vasopressora.<sup>5</sup> Contudo, muitos outros agentes preditores parecem influenciar a presença desta complicação no decurso da infeção por SARS-CoV-2, sendo importante a sua sistematização e a compreensão dos mecanismos subjacentes ao aumento de risco.

Por outro lado, em termos de prognóstico global do doente com COVID-19, o desenvolvimento de LRA é um preditor particularmente negativo, estando associado a pior evolução da doença e a desfechos menos favoráveis, comparativamente com indivíduos infetados com SARS-CoV-2 sem lesão renal associada.<sup>4,5,11</sup> Ainda assim, parecem existir fatores que influenciam o decurso da doença nestes indivíduos, tornando-se importante perceber quais os principais fatores associados.

Uma vez ultrapassada a infeção aguda por SARS-CoV-2 é expectável a existência de afeção crónica de órgãos-alvo em alguns doentes, resultado de lesão direta ou indireta durante a fase aguda da doença, pelo que há uma crescente preocupação com o nível de disfunção renal residual em pacientes que recuperaram de COVID-19. Ainda assim, estamos longe de compreender na íntegra os riscos para, a longo prazo, se desenvolver Doença Renal Crónica (DRC) nestes indivíduos.<sup>6</sup>

A pertinência da presente revisão assenta na necessidade de conhecimento dos fatores de risco para desenvolvimento de LRA, dos fatores preditores de pior prognóstico, dos mecanismos fisiopatológicos na origem da lesão renal e de uma melhor compreensão do risco de evolução para DRC nos indivíduos com infeção por SARS-CoV-2.

Tem por isso como objetivo integrar as mais recentes evidências sobre as alterações renais causadas pela infeção por SARS-CoV-2 a curto e longo prazo, os fatores e mecanismos



para desenvolvimento destas alterações e o impacto prognóstico das mesmas, a fim de ser possível o desenvolvimento de estratégias de intervenção mais precoces, atenuando as repercussões da doença renal associada à infeção por SARS-CoV-2 e o risco de evolução da DRC.



# METODOLOGIA

---

Para a elaboração da presente revisão narrativa foi realizada pesquisa nas bases de dados PubMed e EMBASE, no período entre 1 de maio e 31 de outubro de 2021.

Os termos utilizados na plataforma PubMed, obtidos através da funcionalidade *MESH*, foram "COVID-19", "*Kidney Diseases*" e "*complications*", conjugados na equação de pesquisa [((*"COVID-19"*[Mesh]) AND *"Kidney Diseases"*[Mesh]) AND *"complications"* [Subheading]].

Na base de dados EMBASE, os termos utilizados foram "*coronavirus disease 2019*", "*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*", "*kidney disease*" e "*complication*", conjugados na equação de pesquisa [(*'coronavirus disease 2019'* OR *'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'*) AND *'kidney disease'* AND *complication*].

Os critérios de inclusão utilizados foram a língua (português, inglês e espanhol), a data de publicação (posterior a dezembro de 2019), a espécie (humana) e o tipo de artigo (casos clínicos, artigos originais e artigos de revisão).

Adicionalmente, foram utilizados artigos extrapesquisa com o objetivo de dar alicerces científicos ao trabalho.

A seleção dos artigos incluídos na revisão foi feita com base na pertinência dos seus temas e na relevância dos mesmos junto da comunidade científica.



# DISCUSSÃO

---

## 1. INFEÇÃO POR SARS-COV-2

### 1.1. Epidemiologia

Nas últimas duas décadas, três grandes surtos infecciosos zoonóticos tiveram como causa um coronavírus: o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) em 2003, o Coronavírus da Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS-CoV) em 2012 e o Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2) em 2019.<sup>1,13</sup>

A epidemia por SARS-CoV-2 teve origem num mercado de marisco na cidade de Whuan, província de Hubei, na China Central em dezembro de 2019.<sup>2</sup> A sua rápida transmissão entre humanos e disseminação mundial levou a que fosse declarada pandemia global pela OMS em março de 2020.<sup>1</sup> Desde então e até outubro de 2021, foram infetadas mais de 246 milhões de pessoas, com 31% dos casos relatados localizados na Europa.<sup>3</sup>

A doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 foi denominada pela OMS como COVID-19 (COrona Vírus Doença - 2019) e está associada a uma letalidade global de 2%.<sup>3</sup> Este valor é inferior ao descrito para as infeções por SARS-CoV e por MERS-CoV.<sup>1</sup> No entanto, como o SARS-CoV-2 apresenta uma transmissibilidade interpessoal muito superior, adquirindo o estatuto de pandemia global, associou-se a um número muito significativo de mortes a nível mundial – aproximadamente 5 milhões, até outubro de 2021.<sup>1,3</sup>

### 1.2. Características virais

Todos os coronavírus altamente patogénicos, incluindo o SARS-CoV-2, pertencem ao género Betacoronavírus grupo 2 e são vírus encapsulados de ácido ribonucleico (RNA) de cadeia simples positiva.<sup>1,13</sup>

A sequência genética do SARS-CoV-2 tem uma semelhança de aproximadamente 80% com a do SARS-CoV e de 50% com a do MERS-CoV.<sup>1,14</sup> O seu genoma codifica 16 proteínas não estruturais (nsps) 1-16, 9 proteínas acessórias e 4 proteínas estruturais: *spike* (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocápsula (N).<sup>1,14</sup>

A proteína estrutural S tem um papel importante na ligação viral às células hospedeiras, mediando a entrada do SARS-CoV-2 nas mesmas.<sup>1,14</sup> Este fenómeno acontece pela ligação do seu domínio recetor-obrigatório presente na subunidade S1 a um recetor celular, a ECA2, e pela fusão da membrana viral à membrana plasmática celular através da subunidade S2.<sup>1,14,15</sup> Após a libertação do genoma viral no citoplasma celular, há tradução de fragmentos de RNA genómico – as fases de leitura abertas (ORF) 1a e 1b – em replicases

virais.<sup>1,16</sup> Estas replicases são clivadas em nsps através de proteases virais e proteases da célula hospedeira e formam a RNA polimerase RNA-dependente.<sup>1,16</sup> Os componentes da replicase rearranjam o retículo endoplasmático em vesículas de dupla membrana de forma a facilitar a replicação do RNA viral genómico e subgenómico.<sup>1</sup> O RNA subgenómico é depois traduzido em proteínas acessórias e estruturais que são inseridas no compartimento intermediário do retículo endoplasmático-*Golgi* para a formação da partícula viral.<sup>1</sup> Nesta fase, o vírus encontra-se no interior de uma vesícula, completamente formado, pronto a ser excitado através da membrana citoplasmática da célula hospedeira.<sup>1</sup>

No ser humano, os recetores ECA2, responsáveis pela entrada do vírus nas células, expressam-se no epitélio ciliado nasal, nas células epiteliais pulmonares tipo II e em células de múltiplos órgãos, tais como, coração, fígado, placenta, pâncreas, próstata e rins.<sup>4,17</sup> A distribuição de recetores ECA2 em vários órgãos e sistemas desempenha, por este motivo, um papel fulcral na disfunção multiorgânica e na mortalidade resultante da COVID-19.<sup>17</sup>

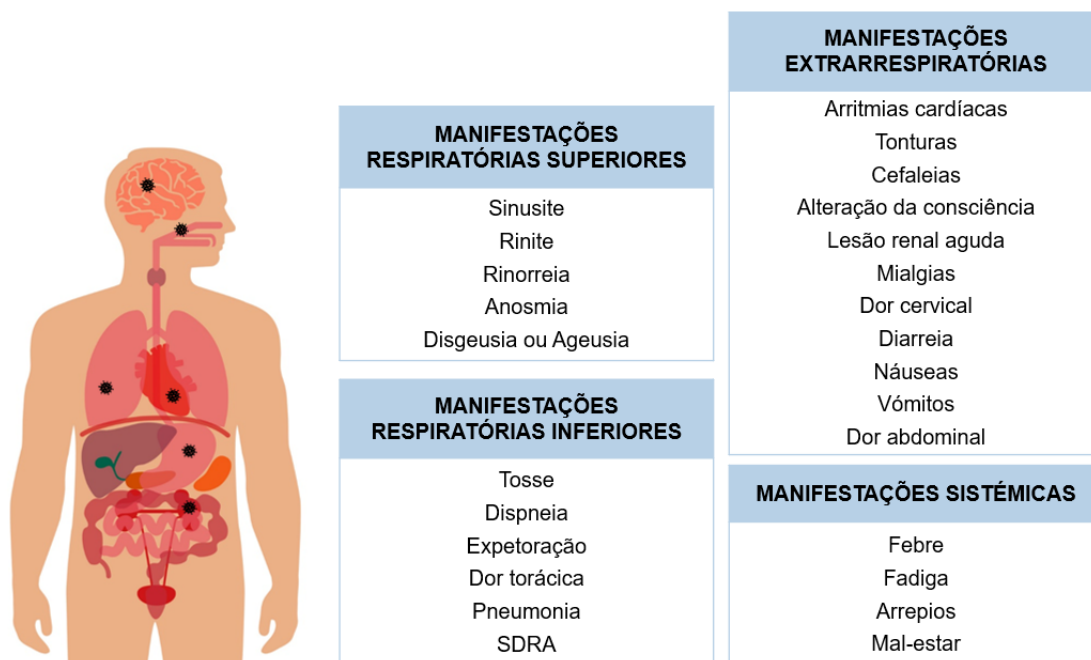
### 1.3. COVID-19: clínica e atingimento de órgãos-alvo

A infeção por SARS-CoV-2 tem um período de incubação de aproximadamente 5 a 7 dias<sup>1,18</sup> e está associada a um largo espectro de sintomas, podendo inclusivamente ser assintomática.<sup>4</sup>

O SARS-CoV-2 é detentor de um amplo tropismo de tecidos com capacidade de lesão direta e indireta de órgãos-alvo.<sup>1,4</sup> Pelo decurso da doença, e sendo a porta de entrada do vírus o sistema respiratório, concluímos que a COVID-19 é uma doença primariamente respiratória com tropismo viral para o pulmão.<sup>1,2,5</sup> Em concordância com esta informação, em mais de 80% dos doentes os principais sintomas são febre, tosse e dispneia,<sup>1,2,19</sup> sendo possível a evolução para pneumonia, SDRA, falência multiorgânica e, até mesmo, morte.<sup>2,4</sup>

No entanto, torna-se cada vez mais claro que as manifestações da infeção por SARS-CoV-2 são transversais a vários órgãos e sistemas e se associam a vários graus de severidade (**Fig. 1**).<sup>1,2,5,19</sup> Através de hibridização *in situ* e imunofluorescência direta foi possível detetar SARS-CoV-2 no rim, sistema digestivo, cérebro, sangue e trato respiratório,<sup>6</sup> sustentando a existência de um tropismo multiorgânico que influencia o curso da infeção.

As manifestações da COVID-19 encontram-se sistematizadas na **figura 1**. Das manifestações extrarrespiratórias relatadas na literatura, a LRA está entre as mais relevantes, com elevada incidência em doentes com COVID-19 e condicionando grande impacto no estado clínico e no prognóstico destes indivíduos.<sup>4-6,20</sup>



**Figura 1 – Manifestações clínicas da infecção por SARS-CoV-2.** As manifestações da COVID-19 são transversais a vários órgãos e sistemas. Quando o doente desenvolve sintomas, as alterações frequentemente apresentadas são as respiratórias inferiores e as sistêmicas.

O símbolo do SARS-CoV-2 representado na imagem está representado nos órgãos e sistemas com manifestações sintomáticas no decorrer da COVID-19. <sup>1,2,5,19</sup>

Abreviaturas: SDRA, síndrome de dificuldade respiratória aguda.

Figura autorizada obtida através do Adobe Stock®.

A LRA define-se como a diminuição abrupta da função renal, traduzida pela diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), com acumulação de compostos azotados e diminuição do volume urinário.<sup>7,21</sup> Segundo os critérios de 2012 da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKIN)*, temos LRA quando há uma das seguintes alterações: aumento da creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dl em 48h; aumento da creatinina sérica  $\geq 1,5$  vezes relativamente ao valor basal, que tenha ocorrido nos últimos 7 dias; débito urinário  $< 0.5$  ml/kg/h durante 6 horas.<sup>21</sup> O estadiamento da LRA é feito, tendo em conta a sua gravidade, através dos critérios da AKIN apresentados na **tabela 1**.

**Tabela 1 – Estádios da lesão renal aguda.** Critérios de classificação segundo a *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKIN) (2012)*.<sup>21</sup>

Abreviaturas: TSFR, terapêutica de substituição da função renal; TFG, taxa de filtração glomerular.

| Estadio | Creatinina sérica                                       | Débito urinário   |
|---------|---|---|
| 1       | 1,5-1,9 vezes o valor basal<br>Aumento $\geq 0,3$ mg/dl | $< 0.5$ ml/kg/h durante 6-12 horas  |
| 2       | 2-2,9 vezes o valor basal                               | $< 0.5$ ml/kg/h durante $\geq 12$ horas   |
| 3       | $\geq 3$ vezes o valor basal<br>Aumento $\geq 4$ mg/dl  | $< 0.3$ ml/kg/h durante $\geq 24$ horas<br>Anúria $\geq 12$ horas<br>Início de TSFR<br>TFG $< 30$ ml/min/1.73m <sup>2</sup> em indivíduos com $< 18$ anos |

## 2. EPIDEMIOLOGIA DA LESÃO RENAL AGUDA NA COVID-19

Os valores da incidência de LRA em doentes infetados por SARS-CoV-2 presentes na literatura são bastante heterogéneos. Para indivíduos da população geral, os valores oscilam entre 5,1% e 46% (**Tabela 2**).<sup>5,7,8,12,22-28</sup>

**Tabela 2 – Incidência de LRA em doentes com infeção por SARS-CoV-2.**

| Estudo                                     | Local do estudo    | Tamanho coorte | População           | Incidência de LRA | Estadio AKIN   |
|--|--------------------|----------------|---------------------|-------------------|--|
| Brienza N. et al. (2021) <sup>28</sup>     | China              | 5 166          | População geral     | <b>18,3%</b>      | -  |
|  |                    |                | Doentes em UCI      | 20%               |  |
|  |                    |                | Doente não críticos | 2%                |  |
|  |                    |                | DRC prévia          | -                 |  |
|  |                    |                | FR prévia normal    | -                 |  |
| Chan L. et al. (2021) <sup>7</sup>         | EUA                | 3 325          | População geral     | <b>46%</b>        | Estadio 1: 35%<br>Estadio 2: 20%<br>Estadio 3: 45%       |
|  |                    |                | Doentes em UCI      | 68%               |  |
|  |                    |                | Doente não críticos | -                 |  |
|  |                    |                | DRC prévia          | -                 |  |
|  |                    |                | FR prévia normal    | -                 |  |
| Chen Y. et al. (2020) <sup>23</sup>        | EUA, Europa, China | 6 945          | População geral     | <b>8,90%</b>      | -  |
| Cheng Y. et al (2020) <sup>8</sup>         | China              | 701            | População geral     | <b>5,1%</b>       | -  |
|  |                    |                | Doentes em UCI      | -                 |  |
|  |                    |                | Doente não críticos | -                 |  |
|  |                    |                | DRC prévia          | 11,9%             |  |
|  |                    |                | FR prévia normal    | 4%                |  |
| Hansrivijit P. et al. (2020) <sup>25</sup> | EUA, Europa, China | 5 497          | População geral     | <b>8,4%</b>       | -  |
|  |                    |                | Doentes em UCI      | 19,9%             |  |
|  |                    |                | Doente não críticos | 7,3%              |  |
|  |                    |                | DRC prévia          | -                 |  |
|  |                    |                | FR prévia normal    | -                 |  |
| Hirsch J. S. et al. (2020) <sup>5</sup>    | EUA                | 5 449          | População geral     | <b>36,60%</b>     | Estadio 1: 46,5%<br>Estadio 2: 22,4%<br>Estadio 3: 31,1% |
| Kunutsor S. K. et al. (2020) <sup>22</sup> | EUA, China         | 17 391         | População geral     | <b>11%</b>        | -  |
| Ng H. J. et al. (2021) <sup>12</sup>       | EUA                | 9 657          | População geral     | <b>39,90%</b>     | Estadio 1: 42,6%<br>Estadio 2: 21,8%<br>Estadio 3: 35,6% |
| Piñeiro G. et al. (2021) <sup>24</sup>     | Europa             | 237            | População geral     | <b>21,90%</b>     | -  |
| Waldman M. et al. (2021) <sup>26</sup>     | EUA, Europa        | 120            | População geral     | <b>14%</b>        | -  |
|  |                    |                | Doentes em UCI      | -                 |  |
|  |                    |                | Doente não críticos | -                 |  |
|  |                    |                | DRC prévia          | 39%               |  |
|  |                    |                | FR prévia normal    | -                 |  |
| Yang X. et al. (2020) <sup>27</sup>        | China              | 4 963          | População geral     | <b>4,5%</b>       | -  |
|  |                    |                | Doentes em UCI      | 36,4%             |  |
|  |                    |                | Doente não críticos | 1,3%              |  |
|  |                    |                | DRC prévia          | -                 |  |
|  |                    |                | FR prévia normal    | -                 |  |



Numa *coorte* de 3 325 indivíduos, Chan L. et al (2021)<sup>7</sup> encontraram uma incidência de LRA de 46%, com dados relativos a todos os doentes hospitalizados. No mesmo estudo, quando apenas foram tidos em conta os doentes internados em UCI, a incidência de LRA foi de 68%.<sup>7</sup> Estes dados corroboram a ideia de que diferenças significativas na incidência de LRA estão associadas a alteração de variáveis nas *coortes* em estudo, neste caso a gravidade da doença. Outras variáveis como o tamanho populacional, a localização geográfica das populações em estudo, a existência de comorbilidades associadas e diferentes estadios AKIN de LRA influenciam e justificam esta discrepância de valores.<sup>5,6</sup>

Também os valores relativos a doentes com COVID-19 e com necessidade de TSFR apresentam variações de 0% a 23,2%.<sup>6</sup>

A distribuição dos doentes pelos diferentes estadios AKIN de LRA é variável de estudo para estudo, não sendo possível retirar nenhuma conclusão acerca destes dados (**Tabela 2**).<sup>7,12</sup> Contudo, quando falamos de doentes críticos com COVID-19 em internamento em UCI, há um claro predomínio de LRA em estadio AKIN 3. Segunda a análise de Chan L. et al (2021),<sup>7</sup> dos doentes em UCI com COVID-19 63% apresenta LRA estadio AKIN 3, 17% em estadio AKIN 2 e 20% em estadio AKIN 1.

Apesar da mortalidade associada à COVID-19 na população em geral ser de 2%, quando falamos de doentes hospitalizados os valores rondam os 7% a 16%.<sup>3,8,28</sup> No entanto, em doentes que desenvolvem LRA no decurso da infeção por SARS-CoV-2 a mortalidade é bastante superior, rondando os 50% (**Tabela 3**).<sup>5,7,8,12,18,24,25,28</sup> Tendo em conta que os estudos são os mesmos que relataram as diferentes incidências de LRA, os valores de mortalidade discrepantes podem ser justificados pelos mesmos fatores.

**Tabela 3 – Mortalidade da LRA no contexto de infeção por SARS-CoV-2.**

| <b>Estudo</b>                              | <b>Mortalidade</b> |
|--|--------------------|
| Chan L. et al (2021) <sup>7</sup>          | 41,0%              |
| Cheng, Y. et al (2020) <sup>8</sup>        | 33,7%              |
| Hirsch J. S. et al. (2020) <sup>5</sup>    | 35,0%              |
| Hansrivijit P. et al. (2020) <sup>25</sup> | 13,3%              |
| Brienza N. et al. (2021) <sup>28</sup>     | 52,0%              |
| Ng H. J. et al. (2021) <sup>12</sup>       | 46,4%              |
| Tarragón B. et al. (2021) <sup>18</sup>    | 22,0%              |
| Piñeiro G. et al. (2021) <sup>24</sup>     | 50,0%              |

### 3. ETIOPATOGENIA DA LESÃO RENAL AGUDA NA COVID-19

A etiopatogenia da LRA em doentes com COVID-19 aparenta ser multifatorial.<sup>5,9</sup> As alterações fisiopatológicas subjacentes descritas na literatura podem ser divididas em dois grandes grupos: LRA por mecanismos de ação viral direta e indireta.<sup>4-6,9-12</sup>

#### 3.1. Lesão renal aguda por mecanismos de ação viral direta

O SARS-CoV-2 é um vírus citotóxico maioritariamente pela sua ligação aos recetores celulares ECA2 e o CD147.<sup>5,6,9,11</sup>

##### **3.1.1. Ação viral direta via ECA2**

A ECA2 é uma proteína transmembranar com funções de peptidase sobre a angiotensina II, a angiotensina I e a bradicinina, entre outras. É responsável pela conversão da angiotensina II em angiotensina 1-7.<sup>29</sup>

Está estabelecido que o SARS-CoV-2 utiliza os recetores ECA2 para entrar nas células,<sup>9,11,15</sup> sendo que a expressão renal de recetores ECA2 é cem vezes superior à expressão de recetores ECA2 pulmonar.<sup>4</sup> No rim, estes recetores encontram-se predominantemente no epitélio apical dos túbulos contornados proximais (TCP) e, em menor intensidade, nos podócitos.<sup>9</sup>

Em conformidade com esta informação, através de microscopia eletrónica, foram observadas partículas vírus-*like* no epitélio tubular renal e nos podócitos, que, coletivamente, parecem ser os principais alvos do SARS-CoV-2.<sup>6,9,30</sup> Não é de esperar que o endotélio seja diretamente infetado com SARS-CoV-2, no entanto, a expressão de ECA2 pode ser alterada, tanto em quantidade como na sua localização, e tal facto poderá levar à infeção de outras células renais.<sup>9</sup>

A ECA é caracterizada por um polimorfismo de deleção/inserção no intrão 16, que se associa a alterações nas concentrações das ECA e ECA2.<sup>11</sup> O polimorfismo de deleção associa-se a uma redução na expressão de ECA2 e parece ter uma maior frequência em zonas geográficas com menor incidência e mortalidade da COVID-19.<sup>11</sup> Portanto, este polimorfismo confere um aumento de suscetibilidade para infeção por SARS-CoV-2 e pode explicar a razão de populações ocidentais apresentarem formas menos severas de COVID-19, quando comparadas com populações africo-americanas.<sup>11</sup>

##### **3.1.2. Ação viral direta via CD147**

Recentemente foi demonstrado que o SARS-CoV-2 também invade as células-alvo via CD147 ou basigina, uma glicoproteína transmembranar.<sup>9,31</sup> No rim, o CD147 tem uma forte expressão no epitélio dos TCP e nas células do infiltrado inflamatório.<sup>4,31</sup> Acredita-se que o

CD147 desempenhe um papel em várias doenças renais por meio de respostas imuno-inflamatórias desadequadas, desregulação do ciclo celular e estados de isquemia.<sup>4,31</sup>

O CD147 interage com várias proteínas como as integrinas, a caveolina-1 e as ciclofilinas.<sup>9</sup> Estas últimas desempenham um papel importante no processo de replicação dos coronavírus.<sup>31</sup> O inibidor das ciclofilinas, a ciclosporina, tem potencial para suprimir a propagação intracelular do vírus.

### **3.1.3. Dados histopatológicos**

Os dados histopatológicos parecem concordantes com a possibilidade de uma citotoxicidade viral com “nefropatia por SARS-CoV-2”. As primeiras evidências da presença de SARS-CoV-2 no interior de células renais vieram de Farkash E. A. et al. (2020).<sup>20</sup> Na autópsia de um indivíduo com morte associada a complicações da COVID-19 foram observadas, através de microscopia eletrônica, inclusões no citoplasma do epitélio tubular que eram morfológicamente idênticas ao SARS-CoV-2.<sup>20</sup> Estas inclusões apresentavam uma aparência tipo coroa, semelhante a descrições prévias de coronavírus, e o diâmetro reportado foi de 70-90 nanômetros, dimensões coincidentes com as do SARS-CoV-2.<sup>20</sup>

Vários estudos subsequentes relatam a presença destas mesmas partículas virais no epitélio tubular e nas células podocitárias, com descrição de inclusões virais esféricas, apagamento dos pedicelos, ocasional vacuolização isométrica e descolamento podocitário da membrana basal glomerular.<sup>4,9,20</sup> A presença de vacuolização isométrica semelhante a esta foi reportada previamente na literatura em associação a infecção por SARS-CoV em células epiteliais do TCP, pelo que parece ser um achado útil para a identificação de infecção celular renal.<sup>9,20</sup>

No entanto, alguns autores consideram que as inclusões morfológicamente semelhantes a partículas virais correspondem a vesículas intracelulares revestidas de clatrina, parte integrante da vias endossômicas, bem como microvilosidades extracelulares degeneradas.<sup>4</sup> Também se pode admitir que a vacuolização isométrica presente se pode associar a terapêutica com fluidos hiperosmolares, tal como imunoglobulinas endovenosas ou manitol.<sup>9</sup>

Neste seguimento, outros métodos para deteção de SARS-CoV-2 intracelular começaram a ser descritos. Com utilização de anticorpos antiproteína da nucleocápsula do SARS-CoV-2, a imunofluorescência direta foi positiva para SARS-CoV-2 no citoplasma das células epiteliais tubulares e das células podocitárias.<sup>6,9,32</sup> A presença de antigénios virais nas células podocitárias parece ser mais fruste, uma vez que a coloração aqui não foi tão intensa.<sup>9</sup> Por técnicas de hibridização *in situ* foi feita a deteção de RNA viral numa peça renal, com alvo preferencial para as células glomerulares renais.<sup>6,33</sup>

A detecção de material viral nas células renais não é, mais uma vez, transversal a toda a literatura. É clara a evidência de ausência de SARS-CoV-2 no citoplasma das células renais em múltiplos estudos, com relatos de análises por hibridização *in situ* negativas para detecção de RNA viral e imunofluorescência direta negativa para antígenos virais.<sup>10,34</sup>

### 3.2. Lesão renal aguda por mecanismos indiretos da ação viral

Relativamente a mecanismos indiretos de lesão renal, a literatura dá claro destaque à LRA por mecanismos relacionados com estados de sépsis, distúrbios na coagulação e nefrotoxicidade (agentes exógenos e endógenos).<sup>5,6,9-11</sup>

#### **3.2.1. Mecanismos associados a sépsis**

No estudo de Tarragón B. et al. (2021),<sup>18</sup> 61% dos indivíduos desenvolveram LRA com etiologia foi pré-renal e 24,4% dos indivíduos tiveram Necrose Tubular Aguda (NTA) em contexto de sépsis. Também as séries de biópsias renais disponíveis em indivíduos com COVID-19 relatam a presença de NTA clássica na maioria dos doentes.<sup>4,9,10,30,34</sup> Estes achados corroboram a hipótese de que a LRA na COVID-19 pode seguir uma fisiopatologia pré-renal, semelhante à LRA induzida por sépsis, através de mecanismos de isquemia secundários hipoperfusão.<sup>4,10,35</sup>

As situações de sépsis associam-se, com frequência, a tempestade de citocinas ou síndrome de libertação de citocinas.<sup>35</sup> A sépsis na COVID-19 não é exceção. A infeção viral por SARS-CoV-2 resulta no recrutamento maciço de células imunes que produzem e libertam grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias na circulação sistémica, como interleucinas pró-inflamatórias (IL), interferão (IFN), fatores estimuladores de colónias, fatores de necrose tumoral (TNF) e quimiocinas.<sup>4,11</sup> Pensa-se que a IL-6 seja a citocina com maior peso em todo este processo.<sup>4,35</sup> Concentrações plasmáticas de IL-6 elevadas estão frequentemente presentes em indivíduos com COVID-19 grave, com maior mortalidade associada.<sup>1,4,35</sup> A utilização de anticorpo monoclonal anti-IL-6, o tocilizumab, está a ser feita empiricamente em pacientes com COVID-19 grave e dados preliminares sugerem que a administração precoce na evolução da doença se associa a uma diminuição da mortalidade e da necessidade de ventilação invasiva.<sup>35,36</sup> Contudo, ainda não existem dados relativos ao impacto da terapêutica a nível renal.<sup>35,36</sup>

Durante a infeção por SARS-CoV-2 ocorre também a ativação do sistema de complemento através da via clássica, via alternativa e da via da lectina.<sup>17</sup> A proteína da nucleocápsula do SARS-CoV-2 leva à produção anormal de C3a-C3b/C5a-C5b que induzem a lise e apoptose celular e contribuem para a produção descontrolada de citocinas e quimiocinas.<sup>17</sup> A presença de componentes do complemento foi detetada em artérias renais

e capilares glomerulares em biópsias de doentes com COVID-19 e afeção renal.<sup>37</sup> O complexo de ataque à membrana C5b-9 deposita-se primariamente em arteríolas renais, capilares peritubulares e na membrana basal dos túbulos renais.<sup>37</sup> Isto corrobora a teoria de que o sistema de complemento e a tempestade de citocinas estão envolvidos em mecanismos de lesão vascular e tubular nos rins de doentes infetados por SARS-CoV-2.

Apesar da existência de estudos que comprovam a diminuição da inflamação pulmonar e sistémica conseguida através de corticoterapia, os riscos e complicações adjacentes à sua utilização são muitos e, por vezes, ultrapassam os seus benefícios.<sup>36</sup> Desta forma, as linhas orientadoras recentes recomendam a utilização de corticoides, neste caso, dexametasona, apenas em doentes hospitalizados com COVID-19 severa ou em estado crítico.<sup>38</sup>

A ligação do SARS-CoV-2 ao recetor celular ECA2 também parece ter impacto na cascata inflamatória gerada durante a infeção. A ligação viral ao recetor ECA2 diminui a sua função, levando a uma diminuição da conversão da angiotensina II em angiotensina 1-7, o que causa acumulação de angiotensina II e conseqüente estimulação dos recetores tipo 1 da angiotensina II.<sup>17</sup> Esta desregulação parece ter efeitos pró-inflamatórios, com ativação de vias de sinalização celular do fator nuclear (NF) kappa B e produção amplificada de citocinas.<sup>10,17</sup> Sharma P. et al. (2020)<sup>10</sup> descreveu a presença de LRA grave por NTA devido a causas pré-renais em indivíduos com níveis elevados de angiotensina II e diminuição dos valores séricos de angiotensina 1-7.

Para colmatar, há informação sugestiva de que medidas de suporte em doentes com sépsis e COVID-19 grave, como oxigenação por membrana extracorporeal (ECMO), ventilação invasiva e TSFR contínua podem contribuir para esta produção desregulada de citocinas.<sup>35</sup>

Nos doentes que desenvolvem tempestade de citocinas, há lesão endotelial sistémica que se manifesta com perda generalizada da integridade da barreira celular endotelial, perda de fluidos para o terceiro espaço e alteração da capacidade de reabsorção tubular de albumina.<sup>4,35</sup> Estes mecanismos provocam uma depleção dos volumes intravasculares, hipoalbuminémia, hipotensão e disrupção do esqueleto podocitário, e por isso, são potenciais mecanismos fisiopatológicos para algumas das alterações renais em doentes infetados por SARS-CoV-2, com possível desenvolvimento de LRA pré-renal e evolução para LRA intrínseca por NTA isquémica.<sup>4,6,35</sup>

A existência de síndrome cardiorenal tipo 1, em doentes com cardiomiopatia e miocardite aguda viral, pode também contribuir para congestão venosa renal, hipotensão e hipoperfusão renal, levando a uma diminuição da TFG.<sup>4,11,35</sup> A presença de LRA em situações de lesão cardíaca é 26 vezes superior à incidência em indivíduos com função cardíaca normal (8,5% vs. 0,3%).<sup>36</sup>

No que diz respeito às situações de instabilidade hemodinâmica, torna-se preponderante a correta estabilização hemodinâmica destes doentes, com ressuscitação volêmica agressiva, de modo a evitar situações de choque por perda de fluidos para o terceiro espaço.<sup>39</sup> Contudo, o balanço hídrico para atingimento da normovolémia deve ser controlado, principalmente em fase pós-crítica. Pretende-se prevenir situações de sobrecarga hídrica com sobrecarga do coração direito, congestão vascular, edema pulmonar e potencial agravamento da função pulmonar, que já se encontra comprometida nestes doentes.<sup>17,39</sup>

Também situações de sobreinfecção bacteriana agravam o estado clínico geral de indivíduos com COVID-19 e contribuem para o estabelecimento de sépsis grave. Su H. et al. (2020)<sup>9</sup> observaram, numa série de autópsias, a presença de sobreinfecção bacteriana em duas amostras, ambas pielonefrites agudas com múltiplos focos bacterianos e infiltrado inflamatório polimorfonuclear no intersítio renal. Ambos os doentes tinham LRA severa.<sup>9</sup>

### **3.2.2. Nefrotoxicidade**

#### *Tóxicos exógenos*

Uma grande percentagem de pacientes com COVID-19 usa antibióticos em alguma fase do tratamento. Estes doentes correm um risco aumentado de lesão renal, com uma probabilidade elevada de reações adversas renais aos fármacos.<sup>11</sup> A utilização de vancomicina foi associada a várias situações de LRA estadio AKIN 3.<sup>10,34</sup>

Também a utilização de produto de contraste iodado e agentes quimioterápicos pode tornar o rim mais suscetível a LRA. Sharma P. et al. (2020)<sup>10</sup> relataram um caso de LRA com NTA e microangiopatia trombótica num indivíduo medicado previamente com gencitabina. Esta última alteração é frequentemente observada em LRA secundária à utilização desde agente antineoplásico.<sup>40</sup>

#### *Tóxicos endógenos*

Os doentes com COVID-19 estão sujeitos a um estado catabólico aumentado.<sup>4</sup> A rabdomiólise, causada pela rápida destruição de músculo esquelético e consequente libertação de fatores celulares tóxicos,<sup>17</sup> foi relatada em 19,3% dos indivíduos com COVID-19.<sup>11</sup> Este processo catabólico parece estar associado à ação de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6 e o TNF- $\alpha$ ,<sup>4</sup> a situações de hiperoxigenação e à utilização de alguns fármacos,<sup>9</sup> contudo, não se pode excluir o efeito viral direto como potencial causa de lesão do músculo esquelético.

A rabdomiólise foi descrita como um fator contribuinte para o desenvolvimento de LRA em pacientes com COVID-19,<sup>10</sup> confirmada pela presença de cilindros pigmentados e valores de creatinina quinase elevados em indivíduos com LRA e evidência clínica de rabdomiólise no contexto de infeção por SARS-CoV-2.<sup>9,10</sup> Pensa-se que a rabdomiólise esteja na base da

LRA por mecanismos de toxicidade direta da mioglobina nos túbulos renais, por obstrução tubular pela mioglobina e por alterações na TFG secundárias a isquémia por libertação de substâncias vasoconstritoras.<sup>17,41</sup> Por esta razão, o reconhecimento e gestão precoces da rabdomiólise pode ser um fator protetor contra o agravamento da função renal e, potencialmente, diminuir a mortalidade associada à LRA na COVID-19.

### **3.2.3. Lesão endotelial e distúrbios na coagulação**

Os doentes com COVID-19 apresentam-se num estado de hipercoaguabilidade,<sup>6,10</sup> que em combinação com uma baixa perfusão renal e/ou a ativação não controlada do sistema de complemento induzida pelo vírus desempenham um papel importante na inflamação, disfunção das células endoteliais, formação de trombos e fenómenos de coagulação intravascular.<sup>10,11,42</sup>

Análises histopatológicas de doentes com COVID-19 mostraram oclusão de lúmens microvasculares glomerulares, principalmente por eritrócitos, com consequente lesão endotelial severa.<sup>9,42</sup> Não foi detetada agregação plaquetar, nem presença de fibrina em associação com estas lesões.<sup>9</sup>

Apesar das alterações se darem sobretudo na circulação microvascular, a afeção de vasos sanguíneos de grande calibre, a artéria e veia renais, pode também contribuir para a LRA.<sup>6</sup>

Em doentes com COVID-19, o recrutamento de células inflamatórias para o espaço alveolar, com predomínio de neutrófilos e monócitos, parece estar associado a processos de disfunção das células endoteliais dos capilares pulmonares por mecanismos de extravasamento vascular, edema tecidual, endotelite e, possivelmente, de Coagulação Intravascular Disseminada (CID).<sup>1,10,11</sup> Na verdade, um estudo recente demonstrou que este mecanismo pode ser mimetizado em vários órgãos-alvo – pulmão, coração, rim, intestino delgado e fígado – como consequência da infeção direta por SARS-CoV-2 nas células endoteliais vasculares.<sup>1,4,9,17</sup>

A CID é reconhecida como uma das complicações da sépsis com maior mortalidade, estando presente em doentes com COVID-19 grave, associada a uma mortalidade de 71,4% nestes indivíduos.<sup>11</sup>

## 4. PADRÕES HISTOLÓGICOS DE LESÃO RENAL AGUDA NA COVID-19

### 4.1. Lesão túbulo-intersticial

#### 4.1.1. *Necrose tubular aguda (NTA)*

O padrão histológico de LRA mais observado na literatura em indivíduos infetados com SARS-CoV-2 é o envolvimento túbulo-intersticial, mais especificamente, no contexto de NTA de etiologia isquêmica, nefrotóxica, indeterminada e associada a infecção direta por SARS-CoV-2 <sup>4,9,10,30,34</sup>

Através da utilização de microscopia óptica, foram descritas manifestações de NTA proximal difusa com achatamento do epitélio e perda de bordadura em escova, vacuolização do citoplasma, escamação celular do epitélio para o lúmen tubular e dilatação do lúmen tubular com resíduos celulares.<sup>9</sup>

Esta lesão tubular é frequentemente associada a fenômenos de isquemia, devido a sépsis ou outro potencial precursor de instabilidade hemodinâmica.<sup>10</sup> Outros precursores possíveis são a inibição da ECA2, antibioterapia com vancomicina ou utilização de outros fármacos nefrotóxicos, como produto de contraste iodado, e rabdomiólise.<sup>10,11</sup>

Num estudo com avaliação histológica de dez biópsias renais, todas as peças mostraram NTA em vários graus e três desses indivíduos tiveram como precursores causas pré-renais e rabdomiólise.<sup>10</sup>

Sharma P. et al. (2020)<sup>10</sup> e Kissling, S. et al. (2020)<sup>30</sup> descreveram a presença de NTA em três pacientes sem origem etiológica clara. A COVID-19 nestes indivíduos não era grave, não existia envolvimento pulmonar severo nem indícios de instabilidade hemodinâmica, não foram administrados medicamentos associados a nefrotoxicidade nem estavam presentes evidências da presença de rabdomiólise. Surgem as hipóteses de toxicidade viral direta ou da existência de dano tubular mediado por citocinas, com deposição tubular de complemento C5b-9, como possíveis mecanismos subjacentes.<sup>11,30</sup> Adicionalmente, no caso descrito por Kissling S. et al. (2020),<sup>30</sup> o doente apresentava uma proteinúria nefrótica intensa, que poderá ter sido um agente precursor para a lesão tubular pela sua nefrotoxicidade.

### 4.2. Lesão glomerular

Indivíduos mais suscetíveis podem estar propensos ao desenvolvimento de lesão glomerular no decorrer da COVID-19,<sup>4</sup> documentada pela presença de proteinúria em 40% a 60% e de hematúria em 25% a 45% dos indivíduos em alguns estudos.<sup>5,8,27</sup>



#### **4.2.1. Glomerulopatia colapsante**

Alguns casos de glomerulopatia colapsante foram descritos em doentes com LRA após infeção por SARS-CoV-2.<sup>4,10,30,34</sup> A glomerulopatia colapsante é uma variante bastante agressiva de Glomerulosclerose Segmentar e Focal (GESF) e é histologicamente caracterizada pela presença de esclerose mesangial com colapso glomerular e pela fusão dos pedicelos podocitários.<sup>34,40</sup> Esta variante de GESF pode explicar a presença de proteinúria nefrótica severa numa porção significativa dos doentes com COVID-19.<sup>30</sup>

A glomerulopatia colapsante é frequentemente secundária a infeções por Citomegalovírus (CMV), Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), Vírus da Hepatite B (VHB) e Parvovírus 19 (PV19).<sup>40</sup> Sabe-se que o mecanismo de atuação do VIH é a toxicidade viral direta,<sup>30</sup> e o paralelismo para o SARS-CoV-2 pode ser feito, uma vez que existem recetores para o SARS-CoV-2 nas células podocitárias, a ECA2. Contudo, a pesquisa de RNA viral em biópsias renais de indivíduos com glomerulopatia colapsante e COVID-19 revelou-se negativa.<sup>30</sup>

Em algumas situações, a glomerulopatia colapsante foi associada a valores elevados de IFN e a situações em que os doentes foram submetidos a terapêuticas com IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , e IFN- $\gamma$ .<sup>4,10</sup> Pode tirar-se a ilação de que este padrão de lesão se desenvolve com base numa tempestade inflamatória de citocinas, frequentemente relacionada com valores elevados de IFN.<sup>10</sup> As biópsias renais dos doentes com este padrão de lesão são compatíveis com uma glomerulopatia colapsante causada por uma tempestade inflamatória.<sup>34</sup>

Os casos de glomerulopatia colapsante narrados correspondem, maioritariamente, a doentes afro-americanos.<sup>30,34</sup> É sabido que aproximadamente 39% dos indivíduos afro-americanos são portadores de uma variante de risco do alelo APOL1, que 13% são homozigóticos para variantes de risco e que a existência destas variantes confere um risco muito elevado de GESF neste grupo.<sup>10,40</sup> Após realização de estudo genético, concluiu-se que havia homozigotia com variantes de alto risco para o alelo na maioria dos indivíduos afro-americanos que desenvolveram glomerulopatia colapsante no decorrer da infeção por SARS-CoV-2.<sup>30,34</sup> A presença da nefropatia em indivíduos com este polimorfismo genético parece estar relacionada com uma desregulação nas vias da imunidade inata, frequentemente presente em infeções virais e em patologias autoimunes.

#### **4.2.2. Glomerulonefrite rapidamente progressiva tipo 3 – Pauciimune**

Um caso de glomerulonefrite rapidamente progressiva pauciimune surgiu na literatura, com formação de crescentes e com anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) positivos.<sup>10</sup> Este doente não apresentava qualquer clínica de vasculite antes da infeção por

SARS-CoV-2 e a sua função renal e sintomas sistêmicos da COVID-19 apresentaram melhoria após pulsos de corticoterapia endovenosos durante 3 dias.<sup>10</sup>

### 4.3. Lesão vascular

Os fenómenos tromboembólicos em pacientes com COVID-19 parecem envolver tanto a circulação arterial como a circulação venosa.<sup>43</sup> O mecanismo que leva a este estado pró-trombótico não é completamente claro, podendo ter origem na disfunção endotelial causada por efeito direto do SARS-CoV-2, na estimulação da expressão do fator tecidual por citocinas pró-inflamatórias ou na presença de anticorpos antifosfolipídicos.<sup>43</sup>

Estudos recentes sugerem que enfartes renais poderão constituir uma potencial causa de LRA associada à COVID-19 em determinados indivíduos.<sup>11,43</sup> Estes doentes, com COVID-19 e LRA, não apresentavam instabilidade hemodinâmica, tinham valores muito aumentados de LDH, sinais de má perfusão periférica e, em TAC, apresentavam rins em forma de cunha com múltiplos enfartes.<sup>43</sup>

De facto, a circulação microvascular está também afetada nos doentes com COVID-19. A existência de microangiopatia trombótica foi confirmada por Su H. et al. (2020),<sup>9</sup> com deteção de trombos de fibrina nos capilares glomerulares de 3 doentes autopsiados. Outros estudos com análise à microscopia óptica de biópsias renais descrevem a existência de microangiopatia trombótica em vários doentes infetados por SARS-CoV-2.<sup>10,42</sup>

Num caso clínico, a pesquisa etiológica para a microangiopatia trombótica severa mostrou-se inconclusiva: anticorpos antifosfolipídicos negativos, anticorpos heparina-dependentes negativos, valores de C3 e C4 normais, protéase de clivagem do fator de von Willebrand (ADAMTS13) dentro do valor normal e parâmetros de coagulação normais.<sup>42</sup> Foi apenas notada elevação no valor das frações do complemento CBb e SC5b-9.<sup>42</sup> O doente não apresentava qualquer outro sintoma compatível com afeção de outro órgão e a ecografia renal foi negativa para alterações trombóticas da veia renal e para coágulos arteriais.<sup>42</sup> Desta forma, não se torna claro, à luz da evidência científica atual, qual o mecanismo na base desta alteração em doentes sem fatores de risco concomitantes para o desenvolvimento de microangiopatia trombótica.

## **5. LRA NA COVID-19: CLÍNICA E ALTERAÇÕES LABORATORIAIS**

Uma consequência clara da variabilidade de mecanismos fisiopatológicos associados à LRA na COVID-19 é a variabilidade similar no que diz respeito à apresentação clínica destes indivíduos.

Alterações urinárias como proteinúria e hematúria são muito comuns em doentes que desenvolveram LRA após infecção por SARS-CoV-2.<sup>4,5,8</sup> A presença de proteinúria foi descrita em 40% a 60% dos doentes e hematúria em 25% a 45% dos casos.<sup>5,8,27</sup>

Hirsch J. S. et al. (2020)<sup>5</sup> descreveram uma diminuição da fração excretada de sódio urinária em 65,6% dos doentes em estudo com LRA. Este parâmetro é um indicador de LRA pré-renal, mas que também pode estar presente em algumas glomerulonefrites específicas e, em alguns casos, de NTA.<sup>40</sup>

Conclui-se que a lesão renal no contexto de infecção por SARS-CoV-2 apresenta-se com azotemia, proteinúria, hematúria e alteração na fração de excretada de sódio urinário.<sup>5,8,36</sup>

## 6. FATORES DE RISCO PARA LRA NA INFEÇÃO POR SARS-COV-2

Os fatores de risco para o desenvolvimento de LRA após infecção por SARS-CoV-2 melhor estabelecidos são os indicadores de COVID-19 severa, sejam eles a necessidade de ventilação invasiva e de terapêutica vasopressora.<sup>5</sup> Hirsch J. S. et al. (2020)<sup>5</sup> relatam que 89,7% dos doentes com COVID-19 em ventilação mecânica desenvolveram LRA, em oposição a 21,7% dos doentes com COVID-19 sem necessidade de ventilação invasiva **(Tabela 4)**.

A idade avançada é associada a uma maior mortalidade da COVID-19 desde o início da pandemia, sendo também um fator de risco para COVID-19 grave.<sup>1,5,9,10,24,25</sup> O comprometimento da capacidade de resposta imunológica adaptativa e a presença de indicadores laboratoriais de pior prognóstico consistentemente elevados, na população mais idosa, corroboram esta hipótese.<sup>1</sup> Também o sexo masculino<sup>5,9,10</sup> e valores elevados de índice de massa corporal (IMC)<sup>5</sup> são fatores de risco associados a uma pior evolução da doença. A relação destes fatores com o risco específico de desenvolvimento de LRA é variada. A idade avançada e o sexo masculino mostraram ter uma relação direta estatisticamente significativa com o aumento do risco de LRA na COVID-19, já o IMC elevado não mostrou associação direta com esta complicação específica da infecção por SARS-CoV-2 **(Tabela 4)**.<sup>5</sup>

Vários autores chegaram à conclusão de que indivíduos de comunidades minoritárias como afro-americanos e hispânicos têm sido desproporcionalmente afetados pela COVID-19 e têm piores prognósticos **(Tabela 4)**.<sup>5,9,10,44</sup> Os indivíduos afro-americanos têm suscetibilidade genética para o desenvolvimento de LRA no decurso da infecção, justificada pelos polimorfismos associados à expressão dos recetores ECA e ECA2 e pela elevada prevalência de homozigotia de alelos de risco para desenvolvimento de GESF.<sup>5,34,44</sup>

A utilização de fármacos nefrotóxicos está associada a um risco aumentado de LRA **(Tabela 4)**.<sup>11</sup> Parece haver um efeito potenciador de lesão renal farmacológica, nos doentes

com COVID-19, pela realização de antibioterapia em alguma fase do tratamento, utilização de produto de contraste iodado ou administração de outros fármacos com nefrotoxicidade comprovada.<sup>10,11</sup>

A presença de comorbilidades em doentes com COVID-19 é um fator com muito peso no desenvolvimento de complicações variadas, nomeadamente LRA. A presença de diabetes mellitus,<sup>5,7,9,10,25</sup> Hipertensão Arterial (HTA),<sup>5,7,9,10,25</sup> antecedentes pessoais de doenças cardiovasculares,<sup>5,7,9,10</sup> e de doenças respiratórias<sup>5,9,10</sup> são fortemente associados a um aumento do risco de desenvolvimento de LRA (**Tabela 4**).

Cheng Y. et al (2020)<sup>8</sup> relatam uma incidência de LRA em doentes com DRC prévia 3 vezes superior à apresentada em doentes com função renal previamente normal (11,9% vs. 4%). Vários autores corroboram esta hipótese, associado a presença de creatinina basal sérica elevada, ou seja, DRC prévia, a um risco superior de desenvolver LRA no decorrer da COVID-19 (**Tabela 4**).<sup>8,22,25,26</sup>

**Tabela 4 – Fatores de risco para o desenvolvimento de LRA na COVID-19.** <sup>5,7–11,22,24,25,44</sup>

| Fatores de risco  |
|---|
| Idade avançada  |
| Sexo masculino  |
| Afro-americanos e comunidades minoritárias  |
| COVID-19 severa (necessidade de ventilação mecânica e/ou terapêutica vasopressora)              |
| Diabetes mellitus   |
| Hipertensão arterial  |
| Doenças cardiovasculares (doença coronária, insuficiência cardíaca, doença vascular periférica) |
| Doença respiratória (DPOC)  |
| Doença renal crónica  |
| Antibioterapia e outros fármacos nefrotóxicos   |

O tipo de assistência médica prestada aos doentes com infeção por SARS-CoV-2 também influencia o risco de desenvolvimento de LRA, sendo que o tratamento num hospital central parece diminuir ligeiramente o risco de LRA, apesar de os valores não serem estatisticamente significativos.<sup>5</sup>

A rabdomiólise foi relatada como um fator contribuinte no desenvolvimento de LRA em pacientes com COVID-19 em várias séries de autópsias renais.<sup>9,10</sup> Contudo, esta hipótese carece da realização de estudos com evidência estatística para ser validada.

O papel específico dos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona na infeção viral por SARS-CoV-2 tem sido motivo de crescente interesse entre a comunidade

científica, mas os estudos feitos até ao momento não mostram associação positiva entre desenvolvimento de LRA e utilização desses fármacos à admissão hospitalar.<sup>5</sup>

## **7. PROGNÓSTICO DA LESÃO RENAL AGUDA NA COVID-19**

É certo que o desenvolvimento de LRA no decurso da COVID-19 é por si só um fator de mau prognóstico. No geral, os doentes com COVID-19 que desenvolveram LRA têm hospitalizações mais longas, são mais propensos a serem admitidos em UCI e têm maior necessidade de TSFR.<sup>4,5,20,44</sup> Adicionalmente, a lesão renal em doentes com COVID-19 parece ser um fator de risco independente para maior mortalidade em doentes hospitalizados, com relatos de taxas de mortalidade de aproximadamente 50% nestes indivíduos, comparativamente com taxas de mortalidade de 7% a 16% em doentes com COVID-19 hospitalizados sem LRA.<sup>5,7,8,12,18,20,24,25,28</sup> Além do tempo de hospitalização, necessidade de cuidados mais diferenciados e da mortalidade, é expectável a existência de afeção crónica de órgãos-alvo em alguns doentes após a infeção por SARS-CoV-2, resultado de lesão direta ou indireta durante a fase aguda da doença.

Ainda assim, dentro do grupo de indivíduos que desenvolvem LRA no decurso da COVID-19 parecem existir fatores que influenciam o decurso da doença. Portanto, explanamos os principais fatores descritos na literatura que parecem influenciar o decurso da doença.

### **7.1. Gravidade da COVID-19**

Doentes com COVID-19 parecem desenvolver estadios mais graves de LRA quando comparados com indivíduos com LRA sem COVID-19, sendo espectável uma evolução mais rápida para DRC neste grupo de indivíduos.<sup>44</sup>

Os principais fatores de gravidade da COVID-19 são o internamento em UCI, a necessidade de ventilação invasiva e a utilização de terapêutica vasopressora.<sup>5</sup>

Vários estudos associam os doentes internados com COVID-19 em UCI a maiores valores de mortalidade, tendências que se mantêm quando falamos do subgrupo de indivíduos com LRA.<sup>7</sup> A prevalência de LRA moderada a severa é maior em UCI e está associada a maior tempo de internamento e taxas de mortalidade superiores a 50%.<sup>7,24</sup>

A necessidade ventilação mecânica, para além de ser um fator de risco para o desenvolvimento de LRA, é também um fator de pior prognóstico. A maioria dos doentes com LRA grave, em estadio AKIN 3 e/ou com necessidade de TSFR, estão sob ventilação invasiva.<sup>5</sup> Um estudo descreve que a necessidade de TSFR em indivíduos com COVID-19

sob ventilação mecânica foi de 23%, comparativamente com utilização de TSFR em apenas 0,2% dos indivíduos sem necessidade de ventilação mecânica.<sup>5</sup>

A redução do barotrauma pulmonar durante a ventilação, diminui o risco de LRA de novo ou agravamento da LRA, uma vez que controla problemas com origem na instabilidade hemodinâmica e na libertação desmedida de citocinas e outros agentes pró-inflamatórios.<sup>17</sup>

## 7.2. Gravidade da lesão renal aguda

Há uma associação bem estabelecida entre LRA e risco de evolução para DRC, com risco diretamente proporcional à gravidade da LRA.<sup>4,44</sup>

O cenário da LRA associada à infeção por SARS-CoV-2 fica ainda mais sombrio quando falamos de doentes com necessidade de TSFR, sendo o prognóstico bastante reservado nestas situações.<sup>5</sup> A mortalidade dos doentes sob TSFR é 1,8 vezes superior à mortalidade geral dos indivíduos com LRA associada à COVID-19 (80% vs. 46%).<sup>12</sup>

## 7.3. Padrão histológico da lesão renal aguda

A morfologia da lesão renal é, potencialmente, um fator importante para o prognóstico a longo prazo destes doentes. É seguro especular que o prognóstico estará associado à etiopatogenia, e que aqueles com características de glomerulopatia colapsante e microangiopatia trombótica podem ter um risco maior de serem dependentes de TSFR após a fase aguda da doença em comparação com doentes que desenvolvem outros tipos de lesão, como NTA.<sup>4</sup> Ou seja, pensa-se que padrões de lesão glomerular e vascular estão mais associados a evolução para DRC.

## 7.4. Lesão renal sobreposta a DRC

Indivíduos com doença renal pré-existente parecem ter maior risco de piores *outcomes* da LRA no decorrer da COVID-19.<sup>7,20,22,45</sup> Estas diferenças significativas de prognóstico em doentes com e sem doença renal prévia parecem depender-se com o facto de existir na DRC uma desregulação imune, associada a um estado pró-inflamatório e disfunção vascular e ao facto de, normalmente, a DRC estar presente em indivíduos com múltiplas comorbilidades.<sup>4,45</sup> Assim sendo, a existência de DRC prévia está associada a COVID-19 grave, marcada por falência multiorgânica, fenómenos trombóticos e resposta inflamatória descontrolada.<sup>45</sup>

O estudo de Cheng Y. et al. (2020)<sup>8</sup> foi o primeiro a associar a existência de doença renal pré-existente a piores prognósticos da COVID-19. Pacientes com valores basais de creatinina sérica elevados têm maior probabilidade de internamento em UCI e de serem

submetidos a ventilação,<sup>8</sup> corroborando a hipótese de que a presença de DRC no momento da admissão hospitalar está associada a um maior risco de deterioração clínica e, portanto, a um pior prognóstico.

À admissão hospitalar, valores de creatinina sérica elevados associam-se a maior mortalidade.<sup>24,45</sup> O maior estudo com foco no *outcome* de indivíduos com lesão renal sobreposta a DRC após infecção por SARS-COV-2 foi conduzido por Flythe, E. J. et al. (2021).<sup>45</sup> Este grupo reportou uma mortalidade de aproximadamente 50% em doentes com lesão renal pré-existente, em comparação com uma mortalidade de 35% em indivíduos sem lesão renal prévia.<sup>45</sup> Contudo, não foram obtidos resultados estatisticamente significativos no que diz respeito à comparação de taxas de falência respiratória, falência circulatória, fenómenos tromboembólicos, choque ou falência hepática aguda entre os dois grupos em estudo.<sup>45</sup>

A criação do registo internacional para infecção COVID-19 em glomerulonefrites (IRoc-GN) teve como objetivo documentar os efeitos da COVID-19 em indivíduos com diagnóstico de glomerulonefrite imunomediada estabelecido previamente à infecção, recolhendo dados de centros europeus e norte americanos. No estudo de Waldman M. et al. (2021),<sup>26</sup> esta *coorte* foi comparada com um grupo controlo de indivíduos, sem antecedentes de glomerulonefrite e com infecção por SARS-CoV-2, sendo que os fatores idade, sexo e presença de outras comorbilidades eram similares nos dois grupos em estudo. Em comparação com o grupo controlo, foram descritos valores superiores de mortalidade (15% vs. 5%) e de incidência de LRA (38% vs. 14%) no grupo de doentes com glomerulonefrites prévias, contudo, não existiram diferenças significativas na necessidade de TSFR entre os grupos.<sup>26</sup> Terapêutica imunossupressora ou com inibidores da eixo renina-angiotensina-aldosterona à admissão não aumentou o risco de LRA nem a mortalidade na *coorte* de doentes com glomerulonefrite prévia.<sup>26</sup> Na *coorte* de doentes com glomerulonefrite, a presença de valores séricos de albumina baixos à admissão foi associada a um risco acrescido de TSFR com pior prognóstico da LRA na COVID-19.<sup>26</sup> Assim, pelo elevado risco de desenvolvimento LRA no decorrer da COVID-19 e pela elevada mortalidade associada, os doentes com glomerulonefrite e COVID-19 devem ter uma monitorização mais apertada, especialmente aqueles com valores séricos de albumina diminuídos.

Seria expectável que indivíduos com DRC prévia submetidos a transplantes renais tivessem pior prognóstico associado à COVID-19, dado a utilização de terapêutica imunossupressora de forma crónica.<sup>4</sup> Vários estudos reportam, nestes doentes, mortalidades no intervalo dos 20% a 30%.<sup>4</sup> Estes valores são inferiores aos descritos em outros indivíduos com DRC, sugerindo que a terapêutica imunossupressora pode ter um papel protetor importante na componente inflamatória da COVID-19.

## 8. EVOLUÇÃO PARA DOENÇA RENAL CRÓNICA

Tem sido crescente a preocupação relativa ao aparecimento de DRC secundária à LRA no contexto da infeção por SARS-CoV-2.<sup>4,6</sup>

Em concordância com o que se verifica na LRA noutros contextos, várias evidências clínicas indicam que a LRA na COVID-19 pode despoletar ou acelerar o desenvolvimento de DRC.<sup>17,44</sup> Em comparação com a LRA em doentes sem infeção por SARS-CoV-2, os doentes com COVID-19 desenvolvem patologia mais grave, com diminuição mais acentuada e rápida da TFG e maiores taxas de doentes sob TSFR.<sup>44</sup> A recuperação da função renal intra-hospitalar parece ser inferior nos indivíduos com COVID-19, sendo que, os doentes que não recuperaram a função renal ao momento da alta têm menores taxas de recuperação em ambulatório e melhoria mais lenta.<sup>44</sup> Tudo isto pode aumentar o risco de desenvolvimento de DRC ou de progressão da DRC pré-existente, intrinsecamente associado à LRA.

Nos principais estudo da literatura, 55% a 60% dos indivíduos sobreviventes recuperaram a função renal basal.<sup>7,18,24</sup> Quando comparados, os doentes com LRA e necessidade de TSFR têm recuperação da função renal inferior a doentes com LRA sem necessidade de TSFR (66,7% vs. 74,1%).<sup>12</sup> O grupo responsável pelo estudo com estes dados definiu recuperação da função renal como uma diminuição de 33% na creatinina sérica no momento da alta, comparativamente com o pico máximo de creatinina durante o internamento e deixar de necessitar de TSFR, para aqueles que necessitaram durante o internamento.<sup>12</sup>

Na literatura é apresentado um caso clínico que abre a possibilidade de infeção por SARS-CoV-2 persistente. É relatado o caso de um indivíduo hospitalizado por COVID-19 e com desenvolvimento de LRA nesse contexto.<sup>32</sup> Recebeu alta com evolução clínica favorável e foi alvo de uma segunda hospitalização, quatro meses depois, por sintomatologia mantida desde o desenvolvimento do quadro prévio e com valores de creatinina sérica quase duas vezes superior ao registado na primeira hospitalização.<sup>32</sup> Foi realizada biópsia que detetou a presença de NTA e na qual a IF com anticorpos antiproteína da nucleocápsula de SARS-CoV-2 foi positiva no citoplasma de células tubulares e podocitárias.<sup>32</sup> Assim sendo, a existência de uma infeção persistente por SARS-CoV-2 pode levar à necessidade de um controlo histológico mais apertado dos doentes que desenvolvem LRA no contexto da COVID-19, passo importante na minimização do risco de evolução para DRC.

Até ao presente momento, não há evidência de tratamento curativo para a LRA induzida pela COVID-19. Assim sendo, a gestão destes doentes assemelha-se à feita em qualquer outra situação de LRA.<sup>21,38</sup> De modo geral, a estratégia terapêutica prende-se com o suporte das funções vitais em UCI, monitorização contínua destes indivíduos e com a



proteção da função renal, de modo a prevenir ou mitigar a evolução da lesão renal para DRC.<sup>21,38</sup>



# CONCLUSÕES

---

A infecção por SARS-CoV-2 apresenta uma transmissão e disseminação mundial generalizada, tornando essencial o seu estudo e compreensão.

A lesão renal mostrou ser um achado extrarrespiratório muito relevante, com elevada incidência em doentes com COVID-19 e com grande impacto na evolução da doença em fase aguda e no prognóstico global destes indivíduos.<sup>4,6</sup> Apesar de os valores de incidência de LRA descritos pelos diferentes estudos serem discrepantes, o fluxo de doentes com necessidade de apoio da nefrologia é muito significativo, o que implica a disponibilização de recursos humanos e materiais para uma boa gestão destes doentes.<sup>5,7,8,12,22-28</sup> Assim, torna-se essencial a realização de estudos com populações de indivíduos bem definidas, de modo a permitir uma correta avaliação do risco de LRA e correta alocação de recursos de modo a prevenir e mitigar os danos desta complicação no decurso da COVID-19.

No que diz respeito à etiologia da LRA em doentes com COVID-19, está bem estabelecido o carácter multifatorial da mesma.<sup>5,9</sup> Os dados na literatura parecem ser antagónicos quanto à existência de citotoxicidade viral. A observação de inclusões no citoplasma celular semelhantes a partículas virais é refutada pela teoria de que estas inclusões correspondem a componentes intracelulares ou de que são vacuolizações associadas a terapêutica com fluidos hiperosmolares.<sup>4,9</sup> Neste sentido, é necessário realizar mais estudos com utilização de diferentes técnicas de deteção viral para validar esta associação.

A utilização de técnicas de imunofluorescência direta e de hibridização *in situ* tem um papel muito importante na compreensão da possível citotoxicidade do SARS-CoV-2.<sup>6,9</sup> Apesar de muitos estudos relatarem, através destes métodos, positividade para antígenos virais e para RNA viral no citoplasma de células renais, os achados apenas indicam que o vírus SARS-CoV-2 pode infetar diretamente as células renais e não esclarecem totalmente se esta invasão celular tem alguma correlação com o desenvolvimento de LRA. Adicionalmente, múltiplos estudos demonstram a clara ausência de material viral no interior das células renais.<sup>10,34</sup> Não podemos, no entanto, descartar completamente a possibilidade de que nestas situações a carga viral se encontrar abaixo do limite de deteção. Assim sendo, no futuro será necessária evidência científica mais sustentada para concluir qual o verdadeiro papel da ação viral direta do SARS-CoV-2 na LRA.

Ainda assim, torna-se essencial a elaboração de terapêuticas alvo dirigidas aos elementos celulares e virais diretamente responsáveis pela invasão celular. A ligação do SARS-CoV-2 através do domínio recetor-obrigatório da proteína S viral aos recetores

celulares ECA2 é um alvo chave para travar esta citotoxicidade.<sup>1,15</sup> Definir o domínio recetor-obrigatório da proteína S como alvo de terapêuticas que levam à inibição da ligação do SARS-CoV-2 às células hospedeiras através da utilização de anticorpos neutralizadores dirigidos e de vacinas é uma opção a estudar. Também o recetor CD147 e a sua interação com as ciclofilinas desempenham um papel importante no processo de replicação dos coronavírus.<sup>4,9</sup> Presumivelmente, a interrupção do eixo CD147-ciclofilinas poderá ser uma estratégia promissora para o tratamento da COVID-19.

Relativamente aos mecanismos indiretos de lesão renal, as situações de sépsis com instabilidade hemodinâmica e tempestade de citocinas têm um peso comprovado no desenvolvimento da LRA na COVID-19.<sup>35</sup> Sendo a IL-6 a citocina com predomínio em todo este processo,<sup>1,4,35</sup> o anticorpo monoclonal anti-IL-6, o tocilizumab, está a ser usado empiricamente em pacientes com COVID-19 grave e dados preliminares sugerem que a sua administração precoce na evolução da doença se associa a uma diminuição da mortalidade e da necessidade de ventilação invasiva.<sup>35,36</sup> Contudo, ainda não existem dados relativos ao impacto da terapêutica a nível renal, pelo que se esperam mais dados para avaliar a eficácia da mesma.<sup>35,36</sup> No que diz respeito às situações de instabilidade hemodinâmica, é expectável que o correto balanço hidroelectrolítico e terapêutica vasopressora permitam o aumento do prognóstico global destes indivíduos e que seja um fator protetor do desenvolvimento de LRA de etiologia pré-renal.

A correta monitorização do estado geral e da função renal de indivíduos com COVID-19 é *per se* uma estratégia preventiva e mitigadora do desenvolvimento de LRA. Esta monitorização permite detetar precocemente alterações urinárias como a proteinúria e/ou hematúria, fortes indicadores de lesão glomerular. A avaliação do débito urinário e da TFG é particularmente importante durante períodos de administração de fármacos nefrotóxicos, de modo a antecipar alterações daí decorrentes. Já dirigido à possibilidade de nefrotoxicidade endógena, o reconhecimento e gestão precoces de situações de rabdomiólise é um fator protetor contra o agravamento da função renal e, potencialmente, diminui a mortalidade associada à LRA na COVID-19.

Pela análise feita à literatura concluiu-se que o padrão histológico de LRA mais observado em indivíduos infetados com SARS-CoV-2 é a NTA.<sup>4,9,10,30,34</sup> A principal causa de NTA é de natureza isquémica, mas esta alteração também pode ser consequência de agentes nefrotóxicos.<sup>4,9,34</sup> Existem, por último, situações em que não foi determinada a causa subjacente ao desenvolvimento de NTA, podendo equacionar-se a possibilidade de resultar da ação viral direta.<sup>10,30</sup>

As glomerulopatias também estão presentes num grupo reduzido de indivíduos com aparente predisposição para o desenvolvimento das mesmas.<sup>4</sup> Alguns casos de

glomerulopatia colapsante foram associados a tempestades inflamatórias com valores elevados de IFN.<sup>4,10</sup> Apesar destes dados, há a possibilidade de a infecção viral não ter qualquer relação com a glomerulopatia desenvolvida, tendo servido apenas para chamar a atenção da existência da mesma.

Pela descrição de um caso de glomerulonefrite rapidamente progressiva conclui-se que a COVID-19 com seu estado hiperinflamatório pode contribuir para doenças, como vasculites ANCA, funcionando como um fator precipitante em doentes com predisposição. Apesar de as infecções serem um fator desencadeante deste tipo de glomerulonefrite, o diagnóstico em simultâneo de infecção por SARS-CoV-2 e de vasculite pauciimune é inesperado, uma vez que a infecção usualmente precede o desenvolvimento da vasculite.

Não se torna completamente claro quais os mecanismo na base das alterações vasculares nos doentes com infecção por SARS-CoV-2. Apesar da prevalência destas alterações entre os indivíduos com LRA ser muito baixa, a microangiopatia trombótica associa-se a uma prognóstico vital e renal particularmente grave na COVID-19.

Uma consequência clara da variabilidade de mecanismos fisiopatológicos associados à LRA na COVID-19 é a sua tradução numa similar variabilidade no que diz respeito à apresentação clínica nestes indivíduos.<sup>1,4,34</sup> Ainda assim, são poucos os estudos com avaliações consistentes de alterações urinárias nos doentes com COVID-19 e LRA, pelo que é preponderante a realização de trabalhos com análises seriadas urinárias de modo a criar associações entre as alterações laboratoriais e os diferentes padrões de lesão renal. Dada a heterogeneidade na apresentação de LRA por COVID-19, torna-se essencial identificar e associar as diferentes alterações analíticas a padrões de lesão específicos, de modo a antecipar a intervenção e impedir a progressão da LRA.

Os fatores de risco para desenvolvimento de LRA no decurso da COVID-19 são, na grande maioria, comuns aos fatores de risco para o desenvolvimento de COVID-19 grave.<sup>1,5</sup> Os indivíduos de alto risco devem ser alvo de monitorização apertada e de uma atuação preventiva através do controlo dos principais fatores de risco modificáveis. O controlo da HTA, da diabetes mellitus, do perfil metabólico e a adoção de uma terapêutica médica otimizada para as patologias cardiovasculares e respiratórias desempenham um papel preponderante no prognóstico global destes doentes.

Vários autores chegaram à conclusão de que indivíduos de comunidades minoritárias têm sido desproporcionalmente afetados pela COVID-19, com piores prognósticos associados à doença.<sup>5,9,10,44</sup> É importante ter em consideração que, como a maioria dos estudos são norte-americanos, os grupos étnicos descritos nestas comunidades minoritárias são, sobretudo, afro-americanos e hispânicos. A suscetibilidade dos indivíduos afro-americanos é explicada, em parte, pela elevada suscetibilidade genética, justificada pelos polimorfismos associados à

expressão dos recetores ECA e ECA2 e pela elevada prevalência de homozigotia de alelos de risco para desenvolvimento de GESF.<sup>5,34,44</sup> Contudo, os grupos étnicos descritos nestas áreas geográficas não têm correspondência direta com a realidade encontrada na maioria dos países europeus. Esta informação pode estar sujeita a um viés, sendo essencial alargar a análise destes dados, de modo a realizar o enquadramento das etnias às áreas geográficas em estudo.

O desenvolvimento de LRA no decurso da COVID-19 mostrou ser um fator de pior prognóstico *per se*, associado a hospitalizações mais prolongadas, a maior taxa de admissão em UCI e a maior necessidade de TSFR.<sup>4,5,20,44</sup> Adicionalmente, existem vários fatores que influenciam o decurso da doença e o prognóstico global nas situações de LRA associada a infeção por SARS-CoV-2.

Na COVID-19 grave, a LRA em estadios mais elevados e o desenvolvimento de padrão glomerulares e vasculares de lesão renal são condições com impacto negativo na mortalidade e que também se associam a um elevado risco de progressão para DRC.<sup>4,7,24</sup> Doentes com COVID-19 parecem desenvolver estadios mais graves de LRA quando comparados com indivíduos com LRA sem COVID-19, sendo espectável uma evolução mais rápida para DRC neste grupo de indivíduos.<sup>44</sup> Adicionalmente, concluiu-se que indivíduos com COVID-19 que recebem alta hospitalar sem recuperação da função renal têm menor probabilidade de recuperação durante o acompanhamento em ambulatório.<sup>44</sup>

A existência de lesão renal sobreposta a DRC é um fator muito bem estabelecido de piores *outcomes*.<sup>7,20,22,45</sup> A presença de DRC no momento da admissão hospitalar está associada a um maior risco de deterioração clínica e a maior taxa de mortalidade.<sup>8,45</sup> Deste modo, doentes com DRC e COVID-19 devem ter uma monitorização clínica mais apertada.

A informação de que indivíduos com DRC recetores de transplantes renais têm taxas de mortalidade muito inferiores às descritas para outros doentes com DRC sugere que a terapêutica imunossupressora pode ter um papel protetor importante na componente inflamatória da COVID-19, sendo necessária maior evidência científica para validar esta hipótese.<sup>4</sup>

A presença de dados na literatura que sugerem a possibilidade de infeção por SARS-CoV-2 persistente levam à necessidade de um controlo mais apertado dos doentes que desenvolvem LRA no contexto da COVID-19, passo importante na minimização do risco de evolução para DRC.<sup>32</sup>

É importante referir que a maioria dos estudos que focam o impacto renal a longo prazo da infeção por SARS-CoV-2 são sustentados por dados hospitalares de curto prazo, como a recuperação ao momento da alta e a descontinuação da TSFR. Contudo, não existem

dados de *follow-up* destes indivíduos a médio-longo prazo que possa sustentar as teorias apresentadas.

A prevenção da evolução da lesão renal para DRC é conseguida através da correta gestão do doente, semelhante à feita em qualquer outra situação de LRA.<sup>21,38</sup> De modo geral, a estratégia terapêutica prende-se com o suporte das funções vitais em UCI, monitorização continua destes indivíduos e com a proteção da função renal, de modo a prevenir ou mitigar a evolução da lesão renal para DRC.

Em conclusão, a infeção por SARS-CoV-2 tem implicações renais a curto prazo muito bem estabelecidas, sendo a NTA a principal alteração aguda presente nestes indivíduos. Em termos de implicações renais a médio-longo prazo, o desenvolvimento de DRC surge como consequência frequente e natural da situação em questão. Os fatores de risco e de prognóstico com impacto renal descritos na literatura ajudam a projetar no futuro as possíveis repercussões renais da COVID-19. Contudo, ainda são poucos os dados que nos ajudam a compreender a relação da infeção por SARS-CoV-2 e o risco de evolução para DRC. Assim sendo, a relação da LRA por COVID-19 e progressão para DRC é um tópico desafiante e essencial de ser estudado num futuro próximo.





# AGRADECIMENTOS

---

Antes de mais, agradeço com carinho à minha coorientadora, Dra. Catarina Romãozinho por me ter acompanhado, incentivado e ajudado ao longo do desenvolvimento deste projeto. Sem a sua cooperação e empenho este trabalho não seria possível.

Uma palavra de apreço ao meu orientador, Professor Doutor Rui Alves, por me ter proporcionado a oportunidade de realizar este trabalho na área da nefrologia e pela sua colaboração e atenção.

Um profundo obrigado à minha família e amigos, pelo constante apoio e incentivo ao longo de todo o percurso académico, em especial durante os meses de elaboração do trabalho final.

Por fim, agradeço a todos aqueles que, apesar de não mencionados explicitamente, contribuíram de forma direta ou indireta para o sucesso deste trabalho.



# REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Harrison, A. G., Lin, T. & Wang, P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* **41**, 1100–1115 (2020).
2. Zhou, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* **579**, 270–273 (2020).
3. Organization World Health. WHO Coronavirus (Covid19). *World Health Organization* (2020). Available at: <https://covid19.who.int/>. (Accessed: 31st October 2021)
4. Sanchez-Russo, L., Billah, M., Chancay, J., Hindi, J. & Cravedi, P. COVID-19 and the Kidney: A Worrisome Scenario of Acute and Chronic Consequences. *J. Clin. Med.* **10**, 900 (2021).
5. Hirsch, J. S. *et al.* Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* **98**, 209–218 (2020).
6. Farouk, S. S., Fiaccadori, E., Cravedi, P. & Campbell, K. N. COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. *Journal of Nephrology* **33**, 1213–1218 (2020).
7. Chan, L. *et al.* AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* **32**, 151–160 (2021).
8. Cheng, Y. *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* **97**, 829–838 (2020).
9. Su, H. *et al.* Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* **98**, 219–227 (2020).
10. Sharma, P. *et al.* COVID-19–Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J. Am. Soc. Nephrol.* **31**, 1948–1958 (2020).
11. Izzedine, H. & Jhaveri, K. D. Acute kidney injury in patients with COVID-19: an update on the pathophysiology. *Nephrol. Dial. Transplant* **36**, 224–226 (2021).
12. Ng, J. H. *et al.* Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Am. J. Kidney Dis.* **77**, 204-215.e1 (2021).
13. Gorbalenya, A. E. *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* **5**, 536–544 (2020).

14. Lu, R. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* **395**, 565–574 (2020).
15. Tai, W. *et al.* Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell. Mol. Immunol.* **17**:613–620 (2020). doi:10.1038/s41423-020-0400-4
16. Khailany, R. A., Safdar, M. & Ozaslan, M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Reports* **19**, 100682 (2020).
17. Z, K. *et al.* Potential Mechanisms of the SARS-CoV-2-induced AKI Progression to CKD: A Forward-Looking Perspective. *Iran. J. Kidney Dis.* **15**, 243–255 (2021).
18. Tarragón, B. *et al.* Fracaso renal agudo en pacientes hospitalizados por COVID-19. *Nefrología* **41**, 34–40 (2021).
19. D, W. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* **323**, 1061–1069 (2020).
20. Farkash, E. A., Wilson, A. M. & Jentzen, J. M. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *J. Am. Soc. Nephrol.* **31**, 1683 (2020).
21. Walther, C. P., Podoll, A. S. & Finkel, K. W. Summary of clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Hosp. Pract. (1995)* **42**, 7–14 (2014).
22. SK, K. & JA, L. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Med.* **52**, 345–353 (2020).
23. Chen, Y. T. *et al.* Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* **24**, 1–4 (2020).
24. Piñeiro, G. J. *et al.* Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. *J. Nephrol.* **34**, 285–293 (2021).
25. P, H. *et al.* Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *J. Investig. Med.* **68**, 1261–1270 (2020).
26. M, W. *et al.* Results from the IRoc-GN international registry of patients with COVID-19 and glomerular disease suggest close monitoring. *Kidney Int.* **99**, 227–237 (2021).
27. X, Y. *et al.* Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care* **24**, (2020).
28. N, B., F, P., S, R. & L, T. Acute Kidney Injury in Coronavirus Disease 2019 Infected Patients: A Meta-Analytic Study. *Blood Purif.* **50**, 35–41 (2021).

29. F, J. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets. *Nat. Rev. Cardiol.* **11**, 413–426 (2014).
30. Kissling, S. *et al.* Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int.* **98**, 228–231 (2020).
31. Y, T., Y, S. & T, S. Suppression of coronavirus replication by cyclophilin inhibitors. *Viruses* **5**, 1250–1260 (2013).
32. Tarris, G. *et al.* Chronic kidney disease linked to SARS-CoV-2 infection: a case report. *BMC Nephrol.* **22**, (2021).
33. Puelles, V. G. *et al.* Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N. Engl. J. Med.* **383**, 590–592 (2020).
34. Larsen, C. P., Bourne, T. D., Wilson, J. D., Saqqa, O. & Sharshir, M. A. Collapsing Glomerulopathy in a Patient With COVID-19. *Kidney Int. Reports* **5**, 935–939 (2020).
35. C, R. & T, R. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat. Rev. Nephrol.* **16**, 308–310 (2020).
36. Ertuğlu, L. A., Kanbay, A., Afşar, B., Elsürer Afşar, R. & Kanbay, M. Covid-19 and acute kidney injury. *Tuberk. Toraks* **68**, 407–418 (2020).
37. F, P. *et al.* Complement Activation in Kidneys of Patients With COVID-19. *Front. Immunol.* **11**, (2021).
38. Bhimraj, A. *et al.* Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *IDSA* (2021).
39. A, K., C, R. & PA, M. SARS-CoV-2 (COVID-19) and intravascular volume management strategies in the critically ill. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent).* **0**, 370–375 (2020).
40. Jameson, J. L. *et al.* Harrison Principles of Internal Medicine 20th edition. *McGraw-Hill Education* **1**, 3790 (2018).
41. N, P. & A, M. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit. Care* **18**, (2014).
42. Jhaveri, K. D. *et al.* Thrombotic microangiopathy in a patient with COVID-19. *Kidney Int.* **98**, 509 (2020).
43. A, P. *et al.* Kidney Infarction in Patients With COVID-19. *Am. J. Kidney Dis.* **76**, 431–435 (2020).

44. Nugent, J. *et al.* Assessment of Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Function After Hospital Discharge Among Patients With and Without COVID-19. *JAMA Netw. Open* **4**, 211095 (2021).
45. JE, F. *et al.* Characteristics and Outcomes of Individuals With Pre-existing Kidney Disease and COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in the United States. *Am. J. Kidney Dis.* **77**, 190-203.e1 (2021).