



**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DO PARÁ**  
**CURSO DE MEDICINA**

**KHILVER DOANNE SOUSA SOARES**  
**MARIA FERNANDA LIMA DE SOUZA**  
**MARIA LOHANE CASTILHO DE ALMEIDA**  
**RAPHAEL VITOR MESQUITA MOURA**

**SÍNDROME CARDIORRENAL SECUNDÁRIA A COVID-19**

**MARABÁ, NOVEMBRO DE 2022**

**KHILVER DOANNE SOUSA SOARES  
MARIA FERNANDA LIMA DE SOUZA  
MARIA LOHANE CASTILHO DE ALMEIDA  
RAPHAEL VITOR MESQUITA MOURA**

**SÍNDROME CARDIORRENAL SECUNDÁRIA A COVID-19**

Trabalho de Conclusão do Curso,  
apresentado ao curso de Medicina da  
Faculdade de Ciências Médicas como  
requisito parcial para a obtenção do título  
de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Luis Gustavo Farias  
de Sousa

**MARABÁ, NOVEMBRO DE 2022**



**KHILVER DOANNE SOUSA SOARES**  
**MARIA FERNANDA LIMA DE SOUZA**  
**MARIA LOHANE CASTILHO DE ALMEIDA**  
**RAPHAEL VITOR MESQUITA MOURA**

**SÍNDROME CARDIORRENAL SECUNDÁRIA A COVID-19**

Trabalho de conclusão de curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do título de bacharel em Medicina, no Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas do Pará, FACIMPA.

Marabá, 05 de Dezembro de 2022.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por nos ter concedido, na sua bondade infinita, a oportunidade de realizar mais uma conquista. Às nossas famílias por nos apoiarem e incentivarem na trajetória acadêmica e compreenderem nossos momentos de ausência para a realização desse trabalho. Aos nossos companheiros, que nos ajudaram, mesmo que indiretamente, todos os dias. Aos nossos mestres por todo conhecimento passado e pela paciência de ensinar.

**“Saúde não é tudo, mas tudo  
é nada sem saúde”**

**Sócrates**

## RESUMO

A pandemia que se iniciou em 2019 tem como agente causador o SARS-CoV-2. Embora a patologia esteja classicamente relacionada a sintomas gripais, seus acometimentos alcançam outros órgãos, por conta da sua afinidade aos receptores da enzima conversora de angiotensina, presentes nos pulmões, rins, coração, entre outros. Por esses órgãos trabalharem de forma indissociáveis, uma alteração em algum, pode causar consequências sérias a outros, como no caso dos rins, que contribuem na regulação da pressão arterial através do sistema renina-angiotensina-aldosterona, conseqüentemente, qualquer alteração afeta diretamente o coração. Dessa forma, tornando possível a síndrome cardiorrenal pós-Covid.

**Palavras-chave:** Angiotensina 2. Covid-19. Síndrome cardiorrenal.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Imagem 1 – ECA 2 receptando a proteína estrutural S do SARS-CoV-2..... 15

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
COVID-19	Doença do coronavírus
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
ECA2	Enzima conversora de angiotensina 2
IL6	Interleucina 6
SARS-CoV-2	Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
CoVs	Família dos vírus coronavírus
SARS-CoV	Vírus da família do coronavírus
MERS-CoV	Vírus da família do coronavírus
RNA	Ácido ribonucleico
CRT	Complexo replicase / transcriptase
LRA	Lesão renal aguda
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
IA	Insuficiência Cardíaca
EROs	Espécies reativas de oxigênio
NOD-like	Receptores similares ao domínio de oligomerização ligante de nucleotídeo
Toll-like	Moléculas de superfície de defesa do hospedeiro
TFG	Taxa de filtração glomerular
PCR	Proteína C-reativa
DHL	Desidrogenase láctica
NT-proBNP	Fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B
DAC	Doença arterial coronária
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
ON	Óxido nítrico
NADPH	Nicotinamida-Adenina Dinucleotídeo Fosfato

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO .....	10
2 REVISÃO DE LITERATURA .....	12
2.1 Linhagem e processo infeccioso celular do SARS-CoV-2.....	12
2.2 Complicações renais pelo covid-19.....	13
2.3 Complicações cardiovasculares pelo Covid-19.....	14
2.4 Síndrome Cardiorrenal.....	16
3 OBJETIVOS .....	18
3.1 Objetivo Geral .....	18
3.2 Objetivos Específicos.....	18
4 ARTIGO.....	19
Início da pandemia do COVID-19 .....	20
Manifestações clínicas .....	21
Formas de contágio .....	22
Consequências da COVID-19 ao sistema cardiovascular.....	23
Complicações do COVID-19 ao sistema renal.....	24
Complicações do COVID-19 ao eixo cardiorrenal.....	26
5 CONCLUSÃO.....	28
REFERÊNCIAS.....	29
ANEXOS .....	34

## 1 INTRODUÇÃO

O Sars-Cov-2 é o agente causador da pandemia que teve início no final de 2019, que teve os primeiros casos relatados em Wuhan, na província de Hubei, China. Esse vírus tem como uma das possibilidades de entrada os receptores da enzima conversora de angiotensina 2, (ECA2), presente na maior parte do corpo, mas principalmente nas vias respiratórias, rins e coração. Nesse preâmbulo, ocorre a ligação da proteína Spike do vírus à ECA2, que libera citocinas e Quimiocinas pró-inflamatórias, sendo a protagonista a interleucina 6 (IL6), levando à inflamação sistêmica e a um estado protrombótico. Dessa maneira, quando ocorre essa resposta à infecção são gerados efeitos tardios indiretos como a morte de tecidos renais (RODRIGUES *et al.*, 2020).

Estudos detectaram fragmentos da reação em cadeia da polimerase do vírus no sangue e na urina de pacientes com SARS-CoV-2. Um terço dos pacientes deste estudo tiveram proteinúria e creatinina sérica aumentadas, além de lesão tubular aguda. Partículas virais e podócitos foram visualizados por microscópio eletrônico nas células epiteliais dos túbulos renais. A conclusão patológica foi de que o SARS-CoV-2 tem potencial infeccioso às células do parênquima renal (HAN; YE, 2020).

Quando a COVID-19 gera consequência renal, algumas manifestações são características, como danos tubulares com um desequilíbrio no exame químico e microscópico da urina e ocorre prejuízo na filtração de líquido para dentro do glomérulo, conseqüentemente levando a uma alta de creatina no sangue e de nitrogênio da uréia. Além de ser algo comum nos pacientes com COVID-19 presença de proteína na urina em quantidade superior ao normal (HAN; YE, 2020).

A lesão do miocárdio pela COVID-19 pode ser assintomática na fase aguda, só podendo ser identificada por marcadores de laboratório como a troponina que se encontra elevada. Tanto a isquemia em si quanto processos não isquêmicos podem elevar os níveis desta proteína. O quadro de hipóxia e infecção da COVID-19 podem causar essa lesão. Foi percebido em pacientes infectados com o vírus uma grande diferença do nível sérico de troponina entre os pacientes que sobreviveram e os que vieram a óbito (DRIGGIN *et al.*, 2020).

Como já foi dito anteriormente, o mecanismo infeccioso do SARS-CoV-2

envolve a ligação do vírus à membrana ECA2 e a entrada de seu complexo na célula atacada. A lesão no miocárdio pode ocorrer de forma direta, através da hipoxemia e altas concentrações de linfócitos e interleucinas (RODRIGUES *et al.*, 2020). As manifestações clínicas gerais no coração acabam apresentando alteração nos testes cardíacos, lesão miocárdica, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e arritmias cardíacas, através da cascata de danos causados pelo SARS-CoV-2, supracitadas acima (CAFORIO *et al.*, 2021).

Dessa forma, notamos que existem relatos que ligam a SARS-CoV-2 com complicações cardíacas e renais. O quadro infeccioso do vírus gera deposição de proteínas, aumento de citocinas pró-inflamatórias, leucócitos, dentre outros. Além disso há a morte tecidual em si, com consequente liberação desse material no sangue, aumentando ainda mais a cascata inflamatória. Entretanto, carece de maiores evidências, tanto como abordagem epidemiológica, como relacionado a prevalência etária.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Linhagem e processo infeccioso celular do SARS-CoV-2

Os vírus CoVs são causa comum de resfriados, mas também podem causar pneumonia e patologias respiratórias mais graves. Existem quatro tipos de CoVs, mas apenas dois deles infectam humanos, o alfa e beta-CoVs. Eles têm a capacidade de infectar não só humanos, mas também outros animais que acabam servindo como reservatório e/ou hospedeiro intermediário. Dentre as CoVs que infectam humanos está a SARS-CoV-2, responsável pela atual pandemia do Coronavírus-19. O SARS-CoV teve origem em 2002 na China e foi responsável, na época, por 775 óbitos em 37 países. Dez anos depois o vírus MERS-CoV causa uma pandemia no oriente médio com mais de 800 mortes em 27 países. O isolamento do vírus SARS-CoV-2 foi realizado em alguns dos vários pacientes que sofreram com uma pneumonia inexplicada em Wuhan, China, em dezembro de 2019. (KHACHEMOUNE; COERDT, 2021).

A possibilidade de uma pandemia originada pelos CoVs sempre foi uma realidade muito próxima. Embora seja um vírus com RNA de fita simples, seu genoma permite uma diversidade de interações. Essa alta taxa de recombinações possibilita o surgimento de novas cepas cada vez mais virulentas, que podem desencadear epidemias e pandemias como ocorre atualmente. (HASSAN *et al.*, 2021).

O principal vetor conhecido dos vírus CoVs são os morcegos. O estudo de Lorenzo *et al.* (2021) encontrou 43 espécies de morcegos que podem carregar até 7,5 sequências de coronavírus. Esse vetor foi responsável pela transmissão humana do SARS-CoV-2 em Wuhan, resultando na atual pandemia mundial. Isso por que os CoVs têm RNA envelopado de fita positiva, que segundo dados atuais são os que possuem os maiores genomas dentre os RNA's conhecidos, capazes de infectar aves e mamíferos. (HIDALGO *et al.*, 2021).

Dentre fatores que demonstram o grau de mutabilidade dos vírus CoVs, temos o fato do seu envelope viral ter nucleocapsídeo de simetria helicoidal, característica típica de vírus com RNA de fita negativa embora sejam vírus de RNA de fita positiva. (VAFAEINEZHADA *et al.*, 2021).

A ligação e entrada do coronavírus na célula hospedeira ocorre através da proteína S, a principal determinante no tropismo viral e a que mais afeta a virulência

da cepa em casos de alterações de sua apresentação na proteína viral. Após a fusão das membranas o envelope viral é liberado no citoplasma e tem seu genoma traduzido pelos ribossomos da célula hospedeira. As poliproteínas da Covid realizam o deslocamento de um nucleotídeo da estrutura ribossomal da célula infectada formando o complexo replicase / transcriptase (RTC). Esse complexo faz a leitura do RNA viral de fita positiva para criar um modelo idêntico de fita negativa que servirá como modelo de replicação de novas fitas positivas. Conseqüentemente, esse complexo RTC se fixa numa rede reticulovesicular da membrana da célula e a modifica, fazendo desta estruturação o local de replicação do RNA viral. Por fim, as novas moléculas de RNA viral são encapsidadas e incorporadas ao complexo de Golgi. (HIDALGO *et al.*, 2021).

## 2.2 Complicações renais pelo covid-19

A lesão renal aguda (LRA) é definida pelos critérios do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) como uma depleção das funções renais, de caráter repentino, que causa um acúmulo de excretas nitrogenadas, principalmente ureia e creatinina, gerando também um grave desequilíbrio hidroeletrólítico. A LRA se torna possível diante de alguns agravantes, entre eles temos a insuficiência cardíaca (IA), choque hipovolêmico, disfunções isquêmicas, distúrbios da coagulação e infecções disseminadas (como a COVID-19). A LRA também prolonga o tempo de hospitalização. A Lesão renal aguda pode ser elucidada principalmente: relacionada por via direta, com a entrada do vírus no organismo com destaque no parênquima renal, devido ao tropismo pela ECA2, e pela hiperinflamação, disfunção endotelial e hipercoagulabilidade que pode afetar a microcirculação (TOURINHO *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2021).

A fisiopatologia da LRA se caracteriza por ser oriunda principalmente de um processo inflamatório desordenado ou isquêmico. A etiologia inflamatória desta se caracteriza pela produção descontrolada de espécies reativas de oxigênio (EROs) que, por sua vez, desencadeiam danos a nível celular, acarretando lesões teciduais em determinados órgãos, como no caso da doença citada, o rim. Essas lesões são

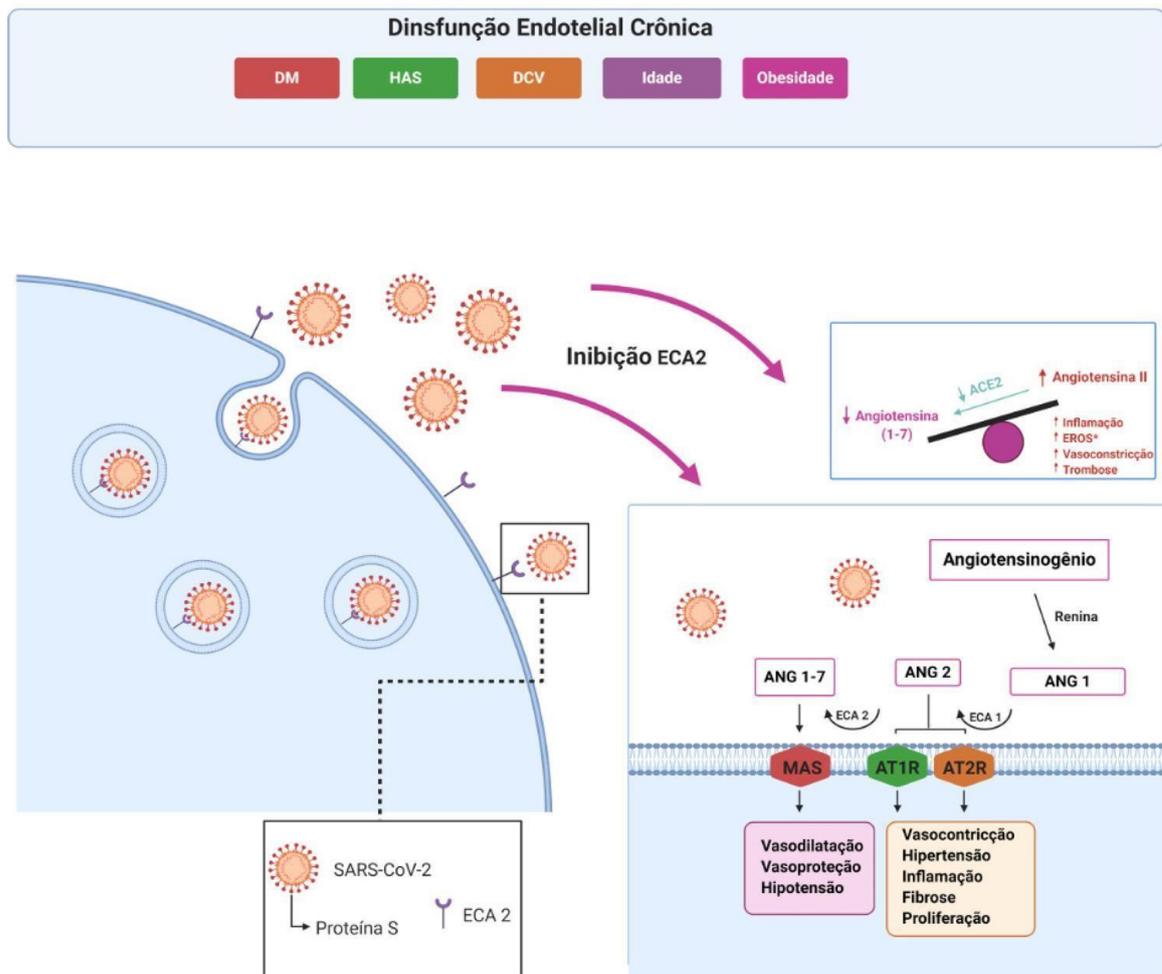
detectadas pelo organismo através dos receptores “*toll-like*”, “*NOD-like*” e o complexo inflamassoma que se encontram na membrana plasmática de células como os leucócitos, que migram para o tecido renal em decorrência dessa lesão. Esse processo acaba gerando um aumento na produção de interleucinas pró-inflamatórias no local, o que intensifica o processo inflamatório. Portanto, as características inflamatórias da COVID-19 são favoráveis para o surgimento de cascatas inflamatórias generalizadas pelo organismo que, por sua vez, podem ocasionar a LRA.

Neste mesmo âmbito, a etiologia isquêmica da LRA se caracteriza por uma resposta fisiológica à hipoperfusão do tecido renal, onde devido à queda da pressão arterial no órgão em questão há uma queda na Taxa de Filtração Glomerular (TFG), ocasionando posteriormente a LRA. Neste preambulo, o SARS-CoV-2 ativa juntamente com os processos citados, a característica trombótica. Nesse contexto, as células mononucleares interagem com um componente fundamental da coagulação: as plaquetas ativadas; além disso, a cascata de coagulação é envolvida. Segundo Cristina (2020) “A ativação das células inflamatórias resulta na liberação de citocinas pró-inflamatórias, que levam a comprometimento das vias normais da coagulação e interrupção da fibrinólise”. Portanto, a inflamação renal secundária ao COVID-19 leva a endotelite que pode causar a redução no volume intravascular e hipotensão renal, assim como as características hipercoagulantes da mesma, que podem evoluir para quadros trombóticos, podem ambas levar à baixa perfusão renal, isquemia e pôr fim a LRA, desempenhando, por conseguinte, papel crucial nesta etiologia (TOURINHO *et al.*, 2020; PECLY, 2021).

### **2.3 Complicações cardiovasculares pelo Covid-19**

O sistema cardiovascular é um dos órgãos que podem ser afetados pelo SARS-CoV 2 e o dano é o resultado de uma soma de fatores, dentre eles temos a baixa resposta cardíaca para suprir as necessidades metabólicas, pela inflamação sistêmica, tendência a formação de trombos ou por ataque direto do vírus ao tecido cardíaco (como na miocardite), e os mais propensos a desenvolver são os pacientes com diabetes, hipertensão, histórico prévio de doença cardiovascular e idosos (BARBOSA *et al.*, 2021).

O ECA 2 tem a função de converter a angiotensina 2 em angiotensina 1-7, que por sua vez, desempenha inúmeras funções no organismo, com importante destaque à sua redução da vasoconstrição pelo Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). Segundo Tavares (2020) “a ECA 2 age como um receptor para a proteína estrutural S (espícula) do SARS-CoV-2, através da qual o vírus ganha acesso à célula hospedeira”. Tal mecanismo se expressa na imagem 1 abaixo.



Fonte: BRANDÃO, SIMONE (2021, p. 1185)

Uma vez dentro da célula cardíaca, o vírus desencadeará processos inflamatórios que são, por sua vez indicados pela presença de marcadores inflamatórios sistêmicos, como o aumento da proteína C-reativa (PCR), procalcitonina, dímero-d, IL-6, ferritina, desidrogenase láctica (DHL) e cardíacos, como elevação dos níveis de troponina e o fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proBNP). Esse processo inflamatório, por sua vez, pode gerar graves danos ao tecido cardíaco, acarretando sérias disfunções cardiovasculares, tais como: doença arterial coronária (DAC), fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE), trombose,

miocardite e arritmia (COSTA *et al.*, 2020).

## 2.4 Síndrome Cardiorenal

A síndrome cardiorenal é um distúrbio cardíaco e renal, onde a forma aguda ou crônica de um dos órgãos pode levar a mesma condição do outro, pois o coração e o rim possuem uma interação unidirecional, ou seja, quando um sofre, conseqüentemente o outro também sofrerá. A prevalência dessa síndrome é alta, uma vez que aproximadamente de 30 a 60 por cento dos pacientes com insuficiência cardíaca, também apresentam uma insuficiência renal de moderada a grave. Isso ocorre por que a disfunção cardíaca gera um esgotamento da capacidade de filtração glomerular do rim e de regulação de fluídos, toxinas e eletrólitos. O que ocorre de forma parecida quando o rim sofre uma disfunção, afetando diretamente na performance do coração, desequilibrando o balanço eletrolíticos e sobrecarga do volume. (LLANCAQUEO, 2010; SILVA, 2013).

Esse transtorno pode ser classificado em 5, são eles o tipo 1 que ocorre quando uma insuficiência cardíaca aguda gera uma lesão renal aguda, tipo 2 é gerada por uma insuficiência cardíaca crônica que evolui para uma doença renal crônica, tipo 3 onde uma disfunção renal aguda gera uma disfunção cardíaca aguda, tipo 4 quando uma doença renal crônica leva a uma disfunção cardíaca crônica e por fim o tipo 5, onde uma alteração sistêmica leva uma lesão renal e cardíaca. Apesar de ser bastante prevalente, o seu processo fisiopatológico ainda não é totalmente esclarecido. (RONCO *et al.*, 2008). A conexão cardiorenal é feita através de 4 conectores responsáveis pela progressão da síndrome cardiorenal: SRAA, sistema nervoso simpático, inflamação e desequilíbrio óxido nítrico/espécies reativas de oxigênio (ON/ERO). A ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona ocorre com a angiotensina II ativando a NADPH-oxidase nas células endoteliais do músculo liso vascular, nos cardiomiócitos e nas células tubulares renais. Dessa forma, acontece uma fibrose tecidual e forma-se ERO, basicamente superóxidos, que são encarregados pela inflamação, envelhecimento e disfunção orgânica progressiva. A ativação do sistema nervoso simpático acontece, pois, os rins apresentam uma intensa inervação simpática. Dessa forma, quando for estimulada pelo baixo nível

volêmico, proporciona a nível renal: constrição das arteríolas renais, amplia a absorção de água e sódio, excita o extravasamento de renina e aumenta a formação de angiotensina II e de aldosterona. Além de estimular a produção de ERO. A condição inflamatória crônica, que está presente tanto no problema renal quanto no cardíaco, estimula também a produção de ERO, ao ativar os leucócitos. Já o desequilíbrio óxido nítrico/espécies reativas de oxigênio acontece com um aumento na produção de ERO, uma baixa disponibilidade de ON, aumenta a atividade simpática e estimula a SRAA. (RONCO *et al.*, 2010).

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

O presente estudo visa entender a possível relação da Covid-19 como causadora de impactos sobre o sistema renal e cardiovascular, propiciando a síndrome cardiorenal.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Relacionar as complicações cardíacas com as complicações renais no paciente pós-Covid;
- Reconhecer o perfil de acometimento dos pacientes com complicações cardíacas e renais pós-Covid;
- Analisar a prevalência de sintomas cardiorenais no pós-Covid.

## 4 ARTIGO

### SÍNDROME CARDIORRENAL SECUNDÁRIA A COVID-19

### CARDIORENAL SYNDROME SECONDARY TO COVID-19

Khilver Doanne Sousa Soares, Maria Fernanda Lima de Souza, Maria Lohane Castilho de Almeida, Raphael Vitor Mesquita Moura.

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DO PARÁ

**Enviado a International Journal of Development Research**

#### **Introdução**

O Sars-Cov-2 é o agente causador da pandemia que teve início no final de 2019, que teve os primeiros casos relatados em Wuhan, na província de Hubei, China. Esse vírus tem como uma das possibilidades de entrada os receptores da enzima conversora de angiotensina 2, (ECA2), presente na maior parte do corpo, mas principalmente nas vias respiratórias, rins e coração. Nesse preâmbulo, ocorre a ligação da proteína Spike do vírus à ECA2, que libera citocinas e Quimiocinas pró-inflamatórias, sendo a protagonista a interleucina 6 (IL6), levando à inflamação sistêmica e a um estado protrombótico. Dessa maneira, quando ocorre essa resposta à infecção são gerados efeitos tardios indiretos como a morte de tecidos renais (RODRIGUES *et al.*, 2020). Estudos detectaram fragmentos da reação em cadeia da polimerase do vírus no sangue e na urina de pacientes com SARS-CoV-2. Um terço dos pacientes deste estudo tiveram proteinúria e creatinina sérica aumentadas, além de lesão tubular aguda. Partículas virais e podócitos foram visualizados por microscópio eletrônico nas células epiteliais dos túbulos renais. A conclusão patológica foi de que o SARS-CoV-2 tem potencial infeccioso às células do parênquima renal (HAN; YE, 2020). Quando a COVID-19 gera consequência renal, algumas manifestações são características, como danos tubulares com um desequilíbrio no exame químico e microscópico da urina e ocorre prejuízo na filtração de líquido para dentro do glomérulo, consequentemente levando a uma alta de creatina no sangue e de nitrogênio da uréia. Além de ser algo comum nos pacientes

com COVID-19 presença de proteína na urina em quantidade superior ao normal (HAN; YE, 2020). A lesão do miocárdio pela COVID-19 pode ser assintomática na fase aguda, só podendo ser identificada por marcadores de laboratório como a troponina que se encontra elevada. Tanto a isquemia em si quanto processos não isquêmicos podem elevar os níveis desta proteína. O quadro de hipóxia e infecção da COVID-19 podem causar essa lesão. Foi percebido em pacientes infectados com o vírus uma grande diferença do nível sérico de troponina entre os pacientes que sobreviveram e os que vieram a óbito (DRIGGIN *et al.*, 2020). Como já foi dito anteriormente, o mecanismo infeccioso do SARS-CoV-2 envolve a ligação do vírus à membrana ECA2 e a entrada de seu complexo na célula atacada. A lesão no miocárdio pode ocorrer de forma direta, através da hipoxemia e altas concentrações de linfócitos e interleucinas (RODRIGUES *et al.*, 2020). As manifestações clínicas gerais no coração acabam apresentando alteração nos testes cardíacos, lesão miocárdica, insuficiência cardíaca, choque cardiogênico e arritmias cardíacas, através da cascata de danos causados pelo SARS-CoV-2, supracitadas acima (CAFORIO *et al.* 2021). Dessa forma, notamos que existem relatos que ligam a SARSCoV-2 com complicações cardíacas e renais. O quadro infeccioso do vírus gera deposição de proteínas, aumento de citocinas próinflamatórias, leucócitos, dentre outros. Além disso há a morte tecidual em si, com conseqüente liberação desse material no sangue, aumentando ainda mais a cascata inflamatória. Entretanto, carece de maiores evidências, tanto como abordagem epidemiológica, como relacionado a prevalência etária.

### **Início da pandemia do COVID-19**

Um surto de pneumonia de causa desconhecida ocorreu em Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019. Evidências epidemiológicas conectaram casos de pneumonia ao mercado atacadista de frutos do mar de Huanan. Posteriormente, foi revelado ser um coronavírus ligado ao SARS-CoV 2 e, portanto, relacionado a Síndrome Respiratória Aguda Grave, sendo um betacoronavírus, membro do subgênero Sarbecovirus (STRABELLI,2020).

Após os relatórios iniciais da China, o resto do mundo seguiu atualizações constantes sobre os problemas que estavam começando progredir do centro dessa crise para outras partes da China e depois para o resto do mundo. Nesse sentido, frequência das viagens locais e internacionais onde esses eventos ocorreram foram alguns dos fatores que contribuíram para essa propagação. Devido a uma resposta

sem precedentes, a China começou a acompanhar a progressão da doença nos meses que se seguiram. Hospitais foram construídos, cidades inteiras passaram por isolamento, o requisito da quarentena foi implementado e as interações entre pessoas, vilas e cidades foram minimizadas. Wuhan não seria desbloqueado até abril de 2020, no entanto a primeira morte relacionada ocorreu em fevereiro de 2020. Diante dessa realidade, a elevada taxa de transmissão, foi declarado pela Organização Mundial da Saúde uma pandemia em 12 de março de 2020, devido à disseminação global e às milhares de mortes por COVID 19 (CIOTTI,2020).

No Brasil, em 25 de fevereiro de 2020, o governo relatou o primeiro caso da América Latina: um cidadão brasileiro de 61 anos que acabava de voltar de uma viagem à Lombardia, na Itália. Após a confirmação laboratorial da COVID-19, o paciente, que vinha apresentando sintomas leves da doença, recebeu os cuidados prescritos pela vigilância epidemiológica e foi mantido em isolamento enquanto se tentava estabelecer contatos com familiares no hospital. Desde o conhecimento desse caso, a epidemia se alastrou por todo o país e, até 16 de abril de 2020, todas as unidades federadas haviam notificado 30.718 casos e 1.926 óbitos, com taxa de incidência de 14,51 por 100.000 habitantes. Isso levou à mobilização de recursos de emergência e criação de hospitais provisórios e superlotação dos sistemas de saúde (AQUINO,2020).

### **Manifestações clínicas**

O COVID-19 tem uma ampla apresentação clínica que inclui tanto indivíduos sem sintomas quanto aqueles com envolvimento moderado a grave. Nesse sentido, Idade e condições crônicas, como diabetes, doenças cardíacas e hipertensão, são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de infecções graves. Após o período de incubação, podem ocorrer duas manifestações clínicas principais: infecções do trato respiratório superior (ITRS) com cefaleias graves, anosmia, ageusia (ou disgeusia) e rinite; e infecções do trato respiratório inferior (ITRIs) com. As manifestações podem ser também neurológicas, cardiovasculares, dermatológicas, endócrinas e renais (ISER,2020).

O período médio de incubação para infecções graves varia de 2 a 5 dias, com potencial para durar até 14 dias. Essas infecções geralmente se apresentam com um "resfriado comum". Após esses sintomas iniciais (cerca de 4 a 5 dias após a incubação), os indivíduos apresentam febre, tosse, dor de cabeça, fadiga, infecção estomacal, cefaleia, enxaquecas, manifestações oculares (conjuntivite, secretismo e

hemorragia ocular) e perda do paladar e da visão. Os sintomas mais típicos são disneia, tosse e febre, sendo os dois últimos mais típicos em adultos do que em crianças. 2 Após uma semana do início dos sintomas, o paciente geralmente evolui para uma infecção mais grave, que pode incluir diarreia, vômito, catarro e outros sintomas semelhantes a pneumonia que são frequentemente observados principalmente em pacientes com condições coexistentes e podem ser graves a fatais (Goulart,2020).

Numerosos estudos indicam que o acometimento grave do COVID-19 pode ser afetado pela síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), e que uma exacerbação dessa resposta pode causar a ruptura da integridade da barreira hematoencefálica, afetando o sistema neurológico. Nesse âmbito, Quanto às manifestações clínicas, as alterações oculares e da fala foram as que foram descritas mais precocemente e em detalhes ao longo do curso da doença.

Em um estudo de 214 pacientes, uma série de casos, verificou-se que os sintomas neurológicos estavam presentes em 36,4% dos pacientes com COVID-19 e em 45,5% dos casos mais graves, ocorrendo em média nos dois primeiros dias da doença e ainda sem os sintomas respiratórios típicos (BRITO; SILVA ,2020).

Segundo Poloni *et al.*, 2020 Com relação às complicações e morte, 1/3 dos pacientes apresentou SARS, mas, também, insuficiência renal aguda (IRA), lesão cardíaca aguda e choque, eventualmente seguidos por falência de múltiplos órgãos.

### **Formas de contágio**

Inúmeras superfícies, incluindo plástico (por 72 horas), metal inerte (por 48 horas), papel (por 24 horas) e metal (por 24 horas), são capazes de suportar o coronavírus por longos períodos de tempo. O vírus pode ser eficientemente impedido de se espalhar pelo toque, limpando a superfície com álcool isopropílico a 70%, peróxido de hidrogênio a 5% ou hidróxido de sódio a 0,10%. As unidades de saúde são incentivadas a empregar equipamentos de proteção individual (EPI) com máscaras de três câmaras ou N95, bem como orientar os trabalhadores sobre como operar os equipamentos de forma adequada. Além disso, é essencial usar proteção respiratória ao realizar atividades de fabricação de aerossóis (KHANNA,2020).

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se refere ao mecanismo pelo qual o ECA transforma a angiotensina I em angiotensina II, o qual promove a liberação de aldosterona e realiza a vasoconstrição e regular a pressão arterial, o ECA 2 faz a inibição desse sistema. Sabe-se também que a enzima conversora da

angiotensina II (ECA2), que é altamente expresso pelas células endoteliais dos vasos sanguíneos e em órgãos como coração, pulmões e rins, funciona como um receptor para o SARS-CoV e SARS-CoV2 ligado a proteína spike (ESTRELA,2021).

A proteína ECA 2 parece ser um ator importante na fisiopatologia subjacente da infecção por SARS-Cov-2. Em primeiro âmbito, ele funciona como um receptor de vírus, permitindo que o vírus se ligue a células que expressam ECA 2. Em segundo lugar, uma deficiência relativa dessa proteína durante a infecção pode estar relacionada a várias características clínicas da doença, como SDRA, inflamação vascular e anormalidades da coagulação. Mais pesquisas são necessárias para entender melhor o papel da ECA 2 de acordo com a fisiopatologia do vírus e seu potencial como alvo terapêutico. A este respeito, uma forma pura de ECA 2 pode inibir a entrada viral nas células, ligando-se competitivamente ao SARSCoV-2 e protegendo o pulmão de lesões por meio de sua função enzimática única (Cousin, Giraud, 2021).

### **Consequências da COVID-19 ao sistema cardiovascular**

No dia 31 de janeiro de 2020, a OMS (Organização Mundial da Saúde) anunciou como emergência mundial a doença COVID-19, no entanto, no Brasil apenas em 11 de março de 2020 começamos a conviver com esse problema. Os sintomas causados pelo vírus SARS-Cov-2 é parecido com outras viroses respiratórias, tanto sinais como tosse seca, fadiga, febre, em quadros mais complicados (5%) sangramento pulmonar e linfopenia grave. Na grande maioria das vezes, os sintomas são leves (STRABELLI, 2020).

Um ponto que preocupa os médicos são as complicações cardíacas que pacientes podem adquirir pela COVID-19. Estudos feitos com 138 pacientes hospitalizados pela enfermidade, 16,7% apresentaram arritmias e 7,2% manifestaram lesão cardíaca aguda. Outra pesquisa que mostra a relação da patologia com problemas cardíacos, foi publicada pelo Centro Chines de Controle e Prevenção de Doenças, informações de 44.672 casos confirmados, relataram 2,3% de mortalidade. Dentre as comorbidades mais constantes estavam doenças cardiovasculares (STRABELLI, 2020).

Até dia 2 de abril de 2020, existiam um total de 1.015.403 casos comprovados no mundo e 53.030 óbitos, o que implica em uma taxa de mortalidade de 5,2%. No mesmo período, o Brasil tinha 8.044 casos registrados e 324 mortes, com mortalidade de 4%. Referências brasileiras iniciais alegam 90% desses óbitos relacionados a pessoas maiores de 60 anos e 51% desses com relação a problemas cardíacos

(COSTA, 2020).

O vírus SARS-Cov-2 afeta o sistema cardiovascular de diversas formas, podendo ter várias maneiras de exibição como, injúria miocárdica, síndrome de takotsubo, insuficiência cardíaca, miocardite, arritmias e choque. A destruição a esse sistema é multifatorial, podendo ser resultado tanto de desequilíbrio da demanda e a reserva, quanto de inflamação sistêmica e trombogênese. Os danos cardíacos relacionados ao COVID-19 acontecem geralmente em pessoas com fatores de risco (alta idade, HAS e diabéticos) ou com doenças cardiovasculares prévias (COSTA, 2020).

O COVID-19 provoca uma inflamação sistêmica que identificam-se concentrações mais elevadas de citocinas, referente a danos no sistema cardiovascular. Há um aumento da troponina e alguns outros marcadores inflamatórios, como ferritina, proteína C reativa, dímero-D, interleucina-6, contagem de leucócitos, desidrogenase láctica e procalcitonina. Além dessas alterações, foi identificado em pacientes com o vírus SARS-Cov-2 um crescimento nos níveis de BNP ou NT-proBNP, que são marcadores de disfunção miocárdica, mostrando assim que pessoas com problemas miocárdicos e COVID-19 possuem maior possibilidade de terem comprometimento cardíaco (COSTA, 2020).

Estudos mostram que a lesão ao sistema cardiovascular secundária a doença pode estar ligada a enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2). Essa enzima é referente ao sistema imune, sendo existente em elevadas quantidades no coração e pulmão, sendo responsável por regular negativamente o sistema renina angiotensina pela inativação da angiotensina-2 e possivelmente detém papel de proteção contra o desenvolvimento de insuficiência respiratória e sua progressão. O vírus porta quatro proteínas estruturais principais: a proteína spike (S), a proteína nucleocapsídeo (N), a proteína membrana (M) e o envelope proteico (E). Por meio da proteína spike se liga ao receptor de ECA2, dessa forma, entrando na célula do vetor, onde gera a inativação dessa ECA2. Como sua maior concentração é no coração e pulmão, lesões potencialmente graves a esses sistemas tornam-se mais fáceis de ocorrer (COSTA, 2020).

### **Complicações do COVID-19 ao sistema renal**

Junto da própria doença pulmonar, as complicações renais do coronavírus 2019 tem sido uma das mais comuns e graves. A manifestação clínica mais recorrente nesses casos se dá na forma de lesão renal aguda (LRA). Em um relatório de Bellevue

Hospital Center em Nova York, 41% de 105 pacientes com COVID-19 nas UTIs tiveram LRA; dentre esses, quase 91% demandaram terapia de substituição renal. Um outro estudo retrospectivo realizado recentemente na China, descreveu lesão renal em 70% dos pacientes em situação grave e/ou muito doentes. Ou seja, a LRA está diretamente relacionada a fatores de complicações agravantes e alta mortalidade no quadro da infecção por COVID-19 (ERTUĞLU *et al.*, 2020).

Autópsias renais post mortem demonstraram glomerulonefrite além das lesões tubulares. Foi encontrado glomeruloesclerose segmentar focal colapsante, uma condição rara costumeiramente presente em proteinúria de nível nefrótica. Toda essa fisiopatologia se associa a deformação dos podócitos e apolipoproteína (LIAKOPOULOS *et al.*, 2021).

Um estudo chinês de 701 pacientes identificou mais de 43% dos pacientes hospitalizados por COVID-19 com proteinúria, mais de 26% com hematúria e mais de 13% desses com taxa de filtração glomerular menor que 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Ou seja, mesmo na ausência de insuficiência renal aguda (IRA) diagnosticada, o paciente desenvolve, em boa parte dos casos, algum grau de acometimento renal. Em casos de doença renal crônica (DRC) pré-existente, o risco do desenvolvimento de um curso mais grave é ainda maior. Um registro austríaco entre março e abril de 2020 levando em conta pacientes em diálise e transplantados renais concluiu que: pacientes com DRC infectados pelo SARS-CoV-2 tiveram taxa de mortalidade de quase 28% naqueles em diálise e de 6% nos pacientes transplantados renais. Dentre 18 óbitos, mais de 77 por cento deles (14) foram resultado direto da infecção pelo vírus (AMANN *et al.* 2020).

As alterações morfológicas na infecção renal por COVID-19 mais específicas foram descritas com a presença de dano epitelial tubular agudo, células epiteliais achatadas ou vacuoladas e presença de material espessado no lúmen tubular. Alterações de características de outras doenças virais como edema intersticial difuso, extravasamento de eritrócitos na nefropatia e corpos de inclusão de vírus nucleares também foram encontrados na SARS. Ademais, 26 pacientes com COVID-19 com clara evidência de dano renal tiveram lesões agudas nos túbulos proximais, necrose epitelial e aglomerados eritrocitários nos capilares glomerulares encontradas num estudo de Su et al (AMANN *et al.* 2021).

A compreensão dos mecanismos de afecção renal pelo SARS-CoV-2 ainda não são totalmente claros, diferente do acesso viral aos pulmões que se dá de forma

inalatória e direta. A viremia pode levar à entrada do SARS-CoV-2 pela proteína transmembrana enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), disponível na superfície de várias células do corpo inclusive as pulmonares. A ACE2 nos podócitos fornecem um nidus para invasão inicial do parênquima renal. Lembrando que a detecção do RNA viral nos doentes está associada ao aumento da gravidade e mortalidade no COVID-19, já que nesses pacientes os níveis de RNA tem carga mais alta (HASSLER *et al.*, 2021).

Ao infectar as células o SARS-CoV-2 retém a maquinaria celular do hospedeiro para sua própria replicação. A explicação da presença de vírions na urina ocorre pelo fato dos coronavírus utilizarem organelas lisossômicas como saída celular. Há a fusão da membrana dos lisossomos com a membrana plasmática, seguindo a mesma via dos exossomos urinários (AMANN *et al.*, 2021).

### **Complicações do COVID-19 ao eixo cardiorrenal**

Segundo Armentano e Carneiro-Ramos (2022), a síndrome cardiorrenal (SCR) é definida por uma resposta inflamatória sistêmica decorrente de variadas condições clínicas que resultam em distúrbio cardíaco e renal. Essa síndrome conta com cinco tipos, cujo são divididos em dois principais grupos, reno-cardíaco e cardiorrenal, em que há possibilidade de ser agudo e crônico. Dessa forma, os tipos 1 e 2 são correspondentes a disfunções cardíacas que conseqüentemente afetam o rim, levando ao dano ou disfunção renal, enquanto os tipos 3 e 4 correspondem a anormalidades na função renal que ocasiona disfunção cardíaca. O tipo 5 é associado à problemas sistêmicos que compelem em disfunções cardíacas e renais.

O SARS-CoV 2 consegue afetar o eixo cardiorrenal de várias formas. A priori, o ECA2 é o receptor do vírus no corpo humano, o qual é altamente expresso no coração e no rim. A posteriori, há novos estudos que discutem o possível efeito citopático que a COVID-19 pode ter diretamente com o coração e os rins. E por fim, a síndrome de liberação de citocinas, causada pela infecção viral com esse vírus, provoca danos em múltiplos órgãos (LIN, 2021).

A tempestade de citocinas causada pela infecção do SARS- CoV2 levam à síndrome renocardíaca. O mecanismo se dá pela síntese de quimiocinas e citocinas associadas a lesão celular, com apoptose, necrose e inflamação miocárdica. Além disso, a estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema nervoso simpático também auxilia na lesão miocárdica (LIN,2021; ARMENTANO, 2022).

Sabe-se que o sistema renina-angiotensina tem um papel fundamental na fisiologia cardiovascular. A angiotensina 1 (Ang 1) ao ser convertida em angiotensina 2, por meio da enzima conversora de angiotensina (ECA), se transforma em um potente vasoconstritor que está dentre os envolvidos na fisiopatologia da hipertensão arterial. A Ang 2 pode ser convertida em Ang (1-7) pela ação da ECA2. Portanto, enquanto a Ang 2 ao se ligar ao seu receptor do tipo 1, repercute em danos teciduais e efeitos inflamatórios, a Ang (1-7) promove efeitos opostos através da ligação ao seu receptor MAS, sendo eles anti-inflamatórios, antifibrogênico, cardioprotetor, nefroprotetor e vasodilatador. Logo, quando o vírus se liga ao ECA2, reduzindo a expressão da enzima, a consequência será menos mecanismos protetores e aumento da quantidade de Ang 2, ocasionando a piora da lesão pulmonar e deixando sequelas nos rins e coração (ARMENTANO, 2022).

A Lesão Renal Aguda (LRA) afeta cerca de 20 a 40% dos pacientes infectados com COVID-19. Segundo estudos, pacientes que desenvolveram LRA tiveram maior chance de ter uma disfunção cardíaca, demonstrando, assim, a interação cardiorrenal na disfunção renal em decorrência desse vírus. Essa LRA pode culminar em sobrecarga de volume e o contrário também é possível, tendo em vista que a cardiomiopatia pode resultar em congestão renal, hipotensão, hipoperfusão renal gerando uma disfunção renal e levando a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Logo, percebe-se que a síndrome cardiorrenal é um mau prognóstico em pacientes com COVID-19, assim como aumenta os custos de saúde (LIN, 2021).

## 5 CONCLUSÃO

Desde o estopim da pandemia de COVID-19 a comunidade científica tem buscado se adiantar aos demais fatos para compreender o máximo possível da doença. A maioria das pesquisas focaram nos acometimentos respiratórios do vírus, observando-se mais tarde a complexidade da infecção pelo SARS-CoV-2 e o quanto suas implicações são sistêmicas.

O presente trabalho tem sua relevância ao contribuir com a comunidade científica em mais uma revisão a respeito de comorbidades que vão além das respiratórias na infecção pelo SARS-CoV-2. Conforme foi descrito, pacientes com indícios de insuficiência renal ou cardíaca no percurso da doença tem maiores chances de complicações e morte, configurando as complicações cardiorrenais do COVID-19 como preditores de gravidade e mortalidade.

## REFERÊNCIAS

- AHMADIAN, E. *et al.* Covid - 19 e lesão renal: fisiopatologia e molecular mecanismos. **Reviews in Medical Virology**, Tabriz, v.31, p.2176-2189, 2020.
- ALI, U. A. *et al.* Cardiorenal syndrome in COVID-19. **BMJ Case Reports**, 2021.
- AMANN, K. *et al.* COVID-19-Auswirkungen auf die Niere. **Die Pathologie**, v.42, p.183-187, 2021.
- APETRIL, M. *et al.* A brand-new cardiorenal syndrome in the COVID-19 setting. **Clinical Kidney Journal**, v.13, p.291-296, 2020.
- ARMENTANO, G.M.; CARNEIRO-RAMOS, M.S. Effect of COVID-19 on cardiorenal axis: known or unknown universe?. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 55, 2022.
- BARBOSA, S. S. *et al.* As alterações fisiopatológicas da COVID-19 no sistema circulatório: The pathophysiological changes of COVID-19 in the circulatory system. **Archives of Health**, v. 2, n. 4, p. 663-666, 2021.
- BOURGONJE, A. R. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Journal of Pathology**, Irlanda, v.251, p.228-248, 2020.
- BRANDÃO, S. C. S. *et al.* Papel do Endotélio na COVID-19 Grave. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.115, p.1184-1189, 2021.
- CAFORIO, Alida L. P. *et al.* Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. **Nature Reviews Cardiology**, v.18, n.3, p.169-93.
- CHEG, V. C. C. *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. **Clinical Microbiology Reviews**, v.20, n.4, 2007.
- CHOWDHURY, M. *et al.* COVID cardiomyopathy: Is it time to involve the cardiologists?. **Indian Journal of Medical Research**, Minneapolis, v.152, p.169-171, 2020.

COERDT, K. M. *et al.* Corona viruses: reaching far beyond the common cold. **African Health Sciences**, Uganda, v. 21, n.1, p.207-13, 2021.

COSTA, Isabela Bispo Santos da Silva *et al.* O Coração e a COVID-19: O que o Cardiologista Precisa Saber. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. 2020, v. 114, n.5.

Cousin VL, Giraud R, Bendjelid K. Pathophysiology of COVID-19: Everywhere You Look You Will See ACE2! **Front Med** (Lausanne). 2021 Aug 27;8:694029. doi: 10.3389/fmed.2021.694029. PMID: 34513868; PMCID: PMC8429613.

DE BRITO, Wallery Gleysianne Ferreira; DA SILVA, João Pedro Dantas Oliveira. Impactos neuropatológicos do COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 3, p. 4227-4235, 2020.

DOS SANTOS GOULARTE, Pietra *et al.* Manifestações clínicas, fatores de risco e diagnóstico na COVID-19. **ULAKES JOURNAL OF MEDICINE**, v. 1, 2020.

DRIGGIN, E. *et al.* Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. **Journal of the American College of Cardiology**, v.75, n.18, 2020.

ERTUĞLU, Lale A. *et al.* COVID-19 and acute kidney injury. **Tuberk Toraks**, v.68, n.4, p.407-418, 2020.

ESTRELA, Maria Cristina Araújo *et al.* Covid-19: sequelas fisiopatológicas e psicológicas nos pacientes e na equipe profissional multidisciplinar Covid-19: physiopathological and psychological sequels in patients and in the multidisciplinary professional team. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, p. 59138-59152, 2021.

HAN, Xiucui; YE, Qing. Kidney involvement in COVID-19 and its treatments. **Journal of Medical Virology**, Hangzhou, v.93, p.1387-1395, 2020.

HASSAN, S. S. *et al.* Urgent Need for Field Surveys of Coronaviruses in Southeast Asia to Understand the SARS-CoV-2 Phylogeny and Risk Assessment for Future Outbreaks. **Biomolecules**, Suíça, v.11, n.3, p.1-7, 2021.

HASSLER, Luise *et al.* Evidence For and Against Direct Kidney Infection by SARS-

CoV-2 in Patients with COVID-19. **American Society of Nephrology**, v.16, p.1755–1765, November, 2021.

HIDALGO, P. *et al.* Molecular biology of coronaviruses: an overview of virus-host interactions and pathogenesis. **Boletín Médico del Hospital Infantil de México**, Morelos, v.78,n.1, p.41-58, 2021.

ISER, Betine Pinto Moehlecke *et al.* Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.

KHAN, Shaza *et al.* Does SARS-CoV-2 Infect the Kidney? **Jans**, v.31, p.2746–2748, 2020.

Khanna RC, Cicinelli MV, Gilbert SS, Honavar SG, Murthy GSV. COVID-19 pandemic: Lessons learned and future directions. **Indian J Ophthalmol**. 2020 May;68(5):703-710. doi: 10.4103/ijo.IJO\_843\_20. PMID: 32317432; PMCID: PMC7350475.

LIAKOPOULOS, Vassilios *et al.* COVID-19 and the kidney: time to take a closer look. **International Urology and Nephrology**, v.54, p.1053-1057, 2022.

LIN, L. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19 in cardiorenal diseases. **Clinical Science**, Londres, v. 135, n. 1, p. 1-17, 2021.

LLANCAQUEO, M. Síndrome Cardiorenal. **Revista Médica Clínica Las Condes**, v.21, n.4, p.602-612, 2010.

LOGANATHAN, S. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): COVID 19 gate way to multiple organ failure syndromes. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v.23, n.2,p.1-14, 2020.

LORENZO, C. *et al.* Coronaviruses in Bats: A Review for the Americas. **Viruses**, v.13, n.7,p.1226-40, 2021.

Marco Ciotti, Massimo Ciccozzi, Alessandro Terrinoni, Wen-Can Jiang, Cheng-Bin Wang & Sergio Bernardini (2020) The COVID-19 pandemic, **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, 57:6, 365-388, DOI: 10.1080/10408363.2020.1783198.

MISHRA, A. K. *et al.* Patterns of heart injury in COVID-19 and relation to outcome. **Journal of Medical Virology**, Massachusetts, v.92, p.141-153, 2020.

PALEVSKY, P. M. *et al.* COVID-19: Issues related to acute kidney injury, glomerular disease, and hypertension. **Up to Date**. 2021. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/covid-19-issues-related-to-acute-kidney-injury-glomerular-disease-and-hypertension?search=COVID-19 %20Issues%20related%20to%20acute%20kidney%20injury,%20glomerular%20disease,%20and%20hypertension&source=search\\_re-sult&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-issues-related-to-acute-kidney-injury-glomerular-disease-and-hypertension?search=COVID-19%20Issues%20related%20to%20acute%20kidney%20injury,%20glomerular%20disease,%20and%20hypertension&source=search_re-sult&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)>. Acesso em: 25 out 2021.

PALEVSKY, P. M.; RADHAKRISHNAN, J. COVID-19: Issues related to end-stage kidney disease. **Up to Date**. 2021. Disponível em: <[https://www.uptodate.com/contents/covid-19-issues-related-to-end-stage-kidney-disease#:~:text=%E2%97%8F-,Patients%20with%20end%2Dstage%20kidney%20disease%20\(ESKD\)%20are%20particularly,and%20hypertension%2C%20in%20this%20population](https://www.uptodate.com/contents/covid-19-issues-related-to-end-stage-kidney-disease#:~:text=%E2%97%8F-,Patients%20with%20end%2Dstage%20kidney%20disease%20(ESKD)%20are%20particularly,and%20hypertension%2C%20in%20this%20population)>. Acesso em: 25 out 2021.

PECLY, I. M. D. *et al.* Uma revisão da Covid-19 e lesão renal aguda: da fisiopatologia aos resultados clínicos. **Brazilian Journal of Nephrology**, 2021.

POLONI, José Antonio Tesser. Insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19. **A Tempestade do Coronavírus**, v. 52, n. 2, p. 160-7, 2020.

RODRIGUES, Carolina Magalhaes Britto *et al.* COVID-19: sistema renal e cardíaco. **Journal of Medicine**, v.1, n.2, 2020.

SAVARESE, G. *et al.* Association between renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor use and Covid-19 hospitalization and death: a 1,4 million patient nation-wide registry analysis. **JAMA Network Open**, Estocolmo, v.4, n.3, p.1-30, 2021.

SCHOLZ, J. R. *et al.* COVID-19, Sistema Renina-Angiotensina, Enzima Conversora da Angiotensina 2 e Nicotina: Qual a Inter-Relação? **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.115, n.4, p.708-711, outubro de 2020.

SILVA, A. R. D. Síndrome Cardiorrenal: Diagnóstico e Terapêuticas Atuais. **Research Gate**, 2013.

SILVA, C. R. *et al.* Alterações fisiológicas ocasionadas pela COVID-19 e suas

consequências no agravamento da doença: graduandos de farmácia aplicando o aprendizado de bioquímica clínica. **Revista Textura**, v.14, n.2, 2021.

SILVA, R. R. G. *et al.* LESÕES RENAIIS EM PACIENTES COM COVID-19. **Enfermagem e COVID-19: Desafios e perspectivas**, [s. l.], 2021.

Strabelli, Tânia Mara Varejão e Uip, David Everson COVID-19 e o Coração. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. 2020, v. 114, n. 4

STRABELLI, Tânia Mara Varejão; UIP, David Everson. COVID-19 e o Coração. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, p. 598-600, 2020.

SYMONDS, L. *et al.* When cardiomyopathy, cancer, and COVID-19 collide: A case report. **The Breast Journal**, Seattle, v.27, p.384-386, 2021.

TOMASONI, D. *et al.* COVID 19 and heart failure: from infection to inflammation and an-giotensin II stimulation. **European Journal of Heart Failure**, Brescia, v.37, p.281-308, 2020.

TOURINHO, L. H. P. *et al.* Estudo da lesão renal aguda (LRA) secundária à sepse por meio do modelo experimental murino de ligação e perfusão do ceco (CLP). **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 81539-81552, 2020.

VAF AEINEZHAD, A. *et al.* The Immune Responses against Coronavirus Infections: Friend or Foe?. **International Archives of Allergy and Immunology**, v.182, p.863-876, 2021.

WU, F. *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, v.579, p.265-269, 2020.

YANG, X. *et al.* Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, Hangzhou, v.24, p.356-364, 2020.

YILDIRIM, C. *et al.* Early predictors of acute kidney injury in COVID-19 patients. **Nephro-logy**, Turkey, v.26, p.513-521, 2020.

## ANEXOS



INTERNATIONAL JOURNAL OF DEVELOPMENT RESEARCH

ISSN : 2230-9926

**Manuscript Acceptance Report****Date: 10 October 2022**

Article No. 25622

Authors: **María Lohane Castilho de Almeida**Address: **Marabá, Pará, Brazil**

We are pleased to inform you that your manuscript entitled "**SÍNDROME CARDIORRENAL SECUNDÁRIA A COVID**" has been accepted for publication in the International Journal of Development Research (IJDR), Vol. 12, Issue 10 Page number xxxxx-xxxxx, and will be published in October 2022.

Thank you for submitting your manuscript to IJDR.

International Journal of Development Research

[www.journalijdr.com](http://www.journalijdr.com)

Int. J. Dev. Res.,

Copyright©2022 International Journal Of Development Research. All rights reserved