



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DO PARÁ – FACIMPA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – TCC

Jonathan Fernandes da Silva
José Danilo Amorim Ghidetti
Paulo Eduardo Baiao Milhomem

**FISIOPATOLOGIA DA LESÃO RENAL AGUDA NA INFECÇÃO POR COVID- 19:
REVISÃO INTEGRATIVA.**

MARABÁ - PA
2022

Jonathan Fernandes da Silva
José Danilo Amorim Ghidetti
Paulo Eduardo Baiao Milhomem

**FISIOPATOLOGIA DA LESÃO RENAL AGUDA NA INFECÇÃO POR COVID- 19:
REVISAÃO INTEGRATIVA.**

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 (A): Ms Larrisa Dias Biolcati Rodrigues
da Costa

MARABÁ - PA

2022

Página para ficha catalográfica a ser introduzida após aprovação

Jonathan Fernandes da Silva
José Danilo Amorim Ghidetti
Paulo Eduardo Baiao Milhomem

**FISIOPATOLOGIA DA LESÃO RENAL AGUDA NA INFECÇÃO POR COVID- 19:
REVISAÇÃO INTEGRATIVA.**

Trabalho de Conclusão do Curso, aprovado pela banca examinadora para a 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

BANCA EXAMINADORA

Prof. – Ms. Larrisa Dias Biolcati Rodrigues da Costa- (FACIMPA) – Orientador (a)

Professor (a) – (FACIMPA)

Professor (a) - (FACIMPA)

RESUMO

A doença causada pelo *coronavirus disease* 2019 (COVID-19) é considerada um grave problema de saúde pública a nível mundial, capaz de causar síndrome respiratória aguda grave, com relevante morbimortalidade. Considerando as evidências existentes sobre a elevada prevalência de lesão renal aguda (LRA) em pacientes graves com covid-19 e de sua associação com maior mortalidade, entender a fisiopatologia da LRA nesse contexto se torna imperativo. **Objetivo:** realizar um revisão de literatura sobre as evidências mais recentes sobre a fisiopatologia da LRA na infecção por COVID-19. **Método:** estudo de revisão integrativa da literatura sobre as evidências mais recentes na fisiopatologia da LRA na infecção por covid-19. A busca dos artigos foi realizada pela biblioteca virtual de saúde, no período de agosto a setembro de 2022, nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline). Foram incluídos artigos completos disponíveis nos idiomas português e inglês sobre o tema nos últimos 5 anos. **Resultado:** Foram considerados elegíveis para esta revisão o total de 10 artigos. A maioria dos artigos elegíveis apresentava metodologia de natureza qualitativa e se concentraram no período de 2021 a 2022. A LRA na COVID-19 tem mecanismos multifatoriais, incluindo efeito viral direto, causas secundárias à disfunção cardíaca, fenômeno tromboembólico, fatores vasculares, tempestade de citocinas, além de toxicidade por drogas. Ademais, a fisiopatologia da LRA inclui mecanismos de lesão podocitária, de necrose tubular aguda, disfunção mitocondrial e oclusão arterial. **Conclusão:** esta revisão evidencia a necessidade de novas pesquisas sobre o tema abordado para que seja possível que todos os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da LRA na infecção por COVID-19 possam ser melhor elucidados.

Palavras-chaves: COVID-19; Fisiopatologia; Lesão Renal aguda.

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection has become a serious public health problem worldwide, capable of causing severe acute respiratory syndrome, with significant morbidity and mortality. Considering the evidence on the high prevalence of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients with covid-19 and its association with higher mortality, understanding the pathophysiology of AKI in this context becomes imperative. **Objective:** to review the literature on the latest evidence on the pathophysiology of AKI in COVID-19 infection. **Methods:** an integrative literature review study on the latest evidence on the pathophysiology of AKI in covid-19 infection. The search for articles was carried out through the virtual health library, from August to September 2022, in the databases of Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS) and on-line Medical Literature Analysis and Retrieval System (Medline). Full articles available in Portuguese and English on the subject in the last 5 years were included. **Results:** A total of 10 articles were considered eligible for this review. Most eligible articles had a qualitative methodology and focused on the period from 20221 to 2022. AKI in COVID-19 has multifactorial mechanisms, including direct viral effect, causes secondary to cardiac dysfunction, thromboembolic phenomenon, vascular factors, cytokine storm, in addition to drug toxicity. Furthermore, the pathophysiology of AKI includes mechanisms of podocyte injury, acute tubular necrosis, mitochondrial dysfunction and arterial occlusion. **Conclusion:** this review highlights the need for further research on the topic addressed so that all the mechanisms involved in the development of AKI in COVID-19 infection can be better elucidated.

Keywords: COVID-19; Pathophysiology; Acute Kidney Injury.

LISTA DE SIGLAS

COVID-19	Corona vírus disease 19
LRA	Lesão renal aguda
LILACS	Literatura latino americana e do caribe em ciências de saúde
MEDLINE	Medical Literature Analyses and retrieval system online
AKI	Acute kidney injury
LILACS	Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma PRISMA de seleção da amostra dos artigos.....	16
---	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Descrições dos estudos selecionados na revisão.....	17
--	----

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO.....	13
2.MATERIAL E MÉTODOS.....	14
3.RESULTADOS.....	16
4.DISSCUSSÃO.....	19
5.CONCLUSÃO	21
6.REFERÊNCIAS.....	22

ARTIGO

FISIOPATOLOGIA DA LESÃO RENAL AGUDA NA INFECÇÃO POR COVID-19: Revisão Integrativa

PATHOPHYSIOLOGY OF ACUTE KIDNEY INJURY IN COVID-19: Integrative Review

FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN RENAL AGUDA EN COVID-19: Revisión integradora

Jonathan Fernandes da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6223-402x>

Email: Jonathan@lbquality.com.br

FACIMPA, Brasil

José Danilo Amorim Ghidetti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5254-0936>

EMAIL: Josedanilo_amorim@outlook.com

FACIMPA, Brasil

Paulo Eduardo Baiao Milhomem

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2984654x>

Email: Paulo.pebm@hotmail.com

Resumo

A doença causada pelo *coronavirus disease* 2019 (COVID-19) é considerada um grave problema de saúde pública a nível mundial, capaz de causar síndrome respiratória aguda grave, com relevante morbimortalidade. Considerando as evidências existentes sobre a elevada prevalência de lesão renal aguda (LRA) em pacientes graves com covid-19 e de sua associação com maior mortalidade, entender a fisiopatologia da LRA nesse contexto se torna imperativo. **Objetivo:** realizar um revisão de literatura sobre as evidências mais recentes sobre a fisiopatologia da LRA na infecção por COVID-19. **Método:** estudo de revisão integrativa da literatura sobre as evidências mais recentes na fisiopatologia da LRA na infecção por covid-19. A busca dos artigos foi realizada pela biblioteca virtual de saúde, no período de agosto a setembro de 2022, nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline). Foram incluídos artigos completos disponíveis nos idiomas português e inglês sobre o tema nos últimos 5 anos. **Resultado:** Foram considerados elegíveis para esta revisão o total de 10 artigos. A maioria dos artigos elegíveis apresentava metodologia de natureza qualitativa e se concentraram no período de 2021 a 2022. A LRA na COVID-19 tem mecanismos multifatoriais, incluindo efeito viral direto, causas secundárias à disfunção cardíaca, fenômeno tromboembólico, fatores vasculares, tempestade de citocinas, além de toxicidade por drogas. Ademais, a fisiopatologia da LRA inclui mecanismos de lesão podocitária, de necrose tubular aguda, disfunção mitocondrial e oclusão arterial. **Conclusão:** esta revisão evidencia a necessidade de novas pesquisas sobre o tema abordado para que seja possível que

todos os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da LRA na infecção por COVID-19 possam ser melhor elucidados.

Palavras-chaves: Fisiopatologia; Lesão Renal aguda; COVID-19.

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection has become a serious public health problem worldwide, capable of causing severe acute respiratory syndrome, with significant morbidity and mortality. Considering the evidence on the high prevalence of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients with covid-19 and its association with higher mortality, understanding the pathophysiology of AKI in this context becomes imperative. **Objective:** to review the literature on the latest evidence on the pathophysiology of AKI in COVID-19 infection. **Methods:** an integrative literature review study on the latest evidence on the pathophysiology of AKI in covid-19 infection. The search for articles was carried out through the virtual health library, from August to September 2022, in the databases of Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS) and on-line Medical Literature Analysis and Retrieval System (Medline). Full articles available in Portuguese and English on the subject in the last 5 years were included. **Results:** A total of 10 articles were considered eligible for this review. Most eligible articles had a qualitative methodology and focused on the period from 2021 to 2022. AKI in COVID-19 has multifactorial mechanisms, including direct viral effect, causes secondary to cardiac dysfunction, thromboembolic phenomenon, vascular factors, cytokine storm, in addition to drug toxicity. Furthermore, the pathophysiology of AKI includes mechanisms of podocyte injury, acute tubular necrosis, mitochondrial dysfunction and arterial occlusion. **Conclusion:** this review highlights the need for further research on the topic addressed so that all the mechanisms involved in the development of AKI in COVID-19 infection can be better elucidated.

Keywords: COVID-19; Pathophysiology; Acute Kidney Injury;

Resumen

La enfermedad causada por el *coronavirus disease 2019* (COVID-19) es considerada un grave problema de salud pública a nivel mundial, capaz de causar síndrome respiratorio agudo severo, con morbilidad y mortalidad relevante. Teniendo en cuenta la evidencia existente sobre la alta prevalencia de lesión renal aguda (LRA) en pacientes críticos con covid-19 y su asociación con una mayor mortalidad, comprender la fisiopatología de la LRA en este contexto se vuelve imperativo. **Objetivo:** revisar la literatura sobre las últimas evidencias sobre la fisiopatología de la LRA en la infección por COVID-19. **Métodos:** estudio integrativo de revisión bibliográfica sobre las últimas evidencias sobre la fisiopatología de la LRA en la infección por covid-19. La búsqueda de artículos se realizó a través de la biblioteca virtual en salud, de agosto a septiembre de 2022, en las bases de datos de Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias

de la Salud (LILACS) y Sistema de Análisis y Recuperación de Literatura Médica en línea (Medline). Se incluyeron artículos completos disponibles en portugués e inglés sobre el tema en los últimos 5 años. **Resultados:** Un total de 10 artículos fueron considerados elegibles para esta revisión. La mayoría de los artículos elegibles tuvo una metodología cualitativa y se centró en el período de 2021 a 2022. La LRA en COVID-19 tiene mecanismos multifactoriales, que incluyen efecto viral directo, causas secundarias a disfunción cardíaca, fenómeno tromboembólico, factores vasculares, tormenta de citoquinas, toxicidad de drogas. Además, la fisiopatología de la LRA incluye mecanismos de lesión de podocitos, necrosis tubular aguda, disfunción mitocondrial y oclusión arterial. **Conclusión:** esta revisión destaca la necesidad de más investigaciones sobre el tema abordado para que se puedan dilucidar mejor todos los mecanismos involucrados en el desarrollo de la LRA en la infección por COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; Fisiopatología; Lesión renal aguda.

1 -Introdução

A doença causada pelo *coronavírus disease* 2019 (COVID-19) é uma patologia relativamente recente, mas que já é considerada um grave problema de saúde pública a nível mundial. Os vírus coronavírus são uma causa de doenças respiratórias agudas em humanos há muito tempo. No entanto, o mais recente coronavírus detectado, chamado de SARS-CoV-2, é capaz de causar infecções respiratórias agudas graves, com relevante morbimortalidade (Goncalves, 2022).

A infecção pelo covid-19 pode levar a quadros graves com múltiplas disfunções orgânicas. Nesse cenário, o acometimento renal se mostra relevante, sendo particularmente frequente em pacientes graves e associado a maior mortalidade. Estudos anteriores mostraram que até 25% dos pacientes com diagnóstico de COVID-19 na forma grave desenvolveram Lesão Renal Aguda (LRA). Evidenciaram-se ainda por meio de autópsia, a migração viral para o sistema renal. Resultados de exames laboratoriais estudados mostraram inúmeras evidências de insulto renal. São vários os mecanismos propostos para lesão renal.

A LRA associada a COVID-19 tem sido associada a inúmeros fatores: comorbidade cardiovascular, alterações no sistema imunológico, glomerulopatia, efeitos diretos do vírus no rim, entre outros. Condições como a hematúria, proteinúria, aumento de uréia e creatinina estão diretamente ligadas a um maior risco de morbimortalidade de pacientes com COVID-19 .

Considerando as evidências existentes da elevada prevalência de LRA em pacientes graves com covid-19 e de sua associação com maior mortalidade, entender a fisiopatologia da injúria renal no contexto da infecção por covid-19 se torna imperativo, tanto para melhor compreensão da doença, como para se elaborar estratégia de prevenção e tratamento. Diante disto, este estudo objetiva realizar um revisão de literatura sobre as evidências mais recentes sobre a fisiopatologia da lesão renal aguda na infecção por COVID-19.

2. Material e métodos

Trata-se de estudo de revisão integrativa da literatura, realizada em seis fases⁶. A pergunta norteadora para a elaboração desta revisão foi: quais as evidências mais recentes sobre a fisiopatologia da lesão renal aguda na infecção por covid-19?

A busca dos artigos foi realizada pela biblioteca virtual de saúde, no período de agosto a setembro de 2022, nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (Medline), utilizando-se os seguintes descritores em ciências da saúde (DeCS) e suas combinações nas línguas portuguesas e inglesas: “fisiopatologia”, “Injúria Renal Aguda” e “COVID-19”.

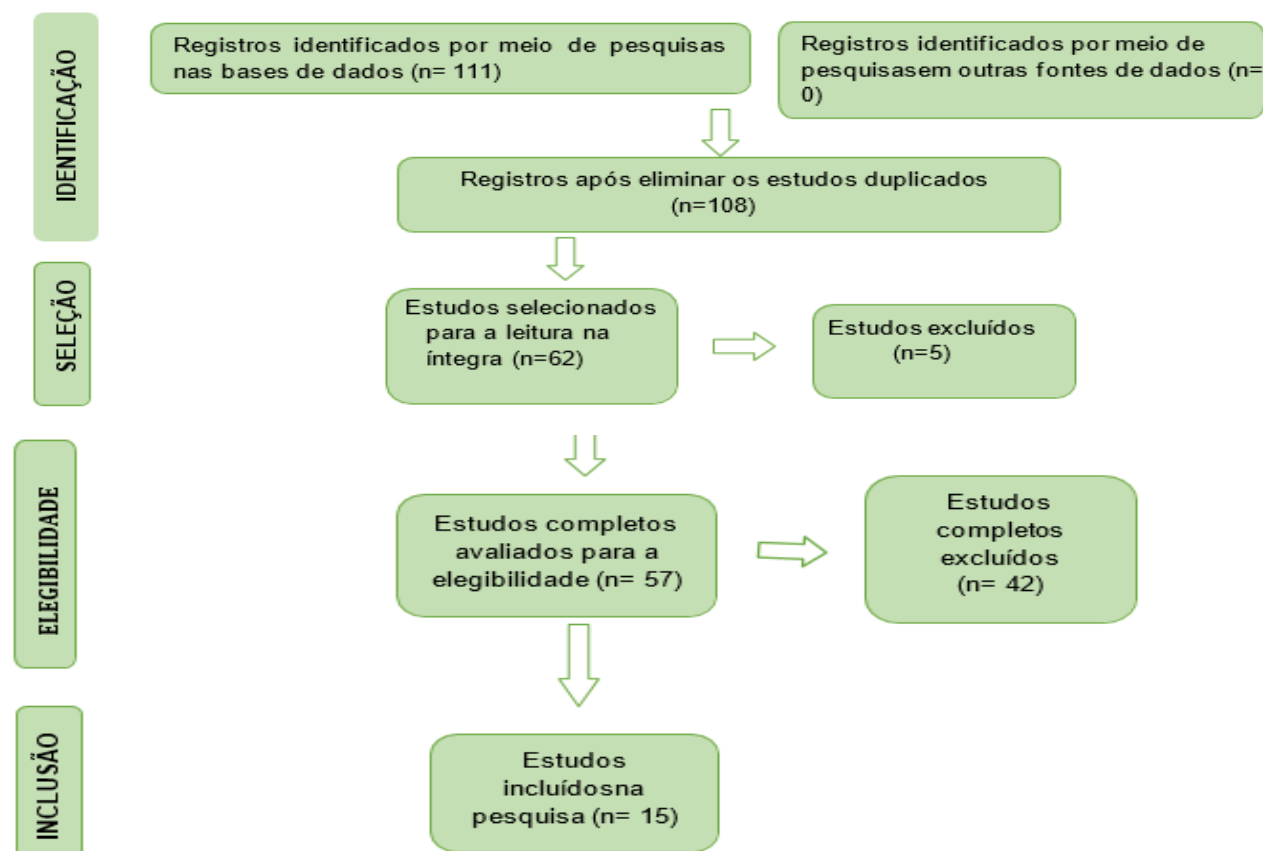
A estratégia de busca utilizou o operador booleano OR entre os termos em português e inglês (“fisiopatologia” OR “physiopathology”; “Injúria Renal Aguda” OR “Acute Kidney Injury”) e o operador AND para a interação entre os três descritores-base (“fisiopatologia OR “physiopathology” AND ‘Injúria Renal Aguda OR “Acute Kidney Injury”” AND “COVID-19”).

Para a seleção dos estudos foram utilizados, como critérios de inclusão, artigos completos disponíveis nos idiomas português e inglês sobre o tema fisiopatologia da lesão renal aguda na infecção por covid-19 nos últimos 5 anos. Foram excluídos da

amostra os artigos com a temática proposta no contexto de doença renal crônica e de transplante renal.

Com a estratégia de busca, foram encontrados 110 artigos completos. Para esta revisão, foram pré-selecionados 52 artigos, com base na análise do título e resumo. Em seguida, os artigos que apresentavam conformidade com os critérios de inclusão dessa revisão foram avaliados na íntegra. Após esta avaliação, foram excluídos 42 estudos, resultando em uma amostra de 10 artigos. Seguindo os critérios de pesquisa, elaborou-se um diagrama de fluxo (baseado no PRISMA) das etapas referentes à busca de evidências nas bases de dados (Figura 1).

Figura 1- Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte- Dados da pesquisa, 2022.

3. Resultados

Os artigos elegíveis para nossa revisão totalizaram 10 publicações.

A maioria dos artigos elegíveis apresentava metodologia de natureza qualitativa e se concentraram no período de 2021 a 2022.

A síntese das evidências encontradas foi organizada de forma de tabela. A tabela 1 descrita abaixo traz a identificação das pesquisas no que diz respeito ao título, autor, periódico, e conclusão dos estudos.

Quadro 1: Descrições dos estudos selecionados nesta revisão da literatura.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

ANO	TÍTULO	AUTOR	BASE DE DADOS	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÃO
2022	Endoteliose glomerular na lesão renal aguda associada à COVID-19 ⁸ .	Barbara Garay , DeepPhachu e Srimathi Manickaratham	MEDLINE	A fisiopatologia exata que leva à lesão glomerular ainda não seja totalmente compreendida, a avaliação histológica do parênquima renal desses pacientes pode ajudar a esclarecer o mecanismo da lesão. Várias séries de casos descreveram a aparência morfológica tanto em biópsias renais quanto em análises post-mortem, com a maioria demonstrando glomerulopatia colapsante, doença de lesão mínima, glomerulopatia membranosa ou lesão tubular aguda isolada	Nosso caso demonstra que a lesão renal aguda no COVID-19 pode apresentar um padrão de lesão renal semelhante ao padrão de lesão observado em pacientes com pré-eclâmpsia. Como tal, levantamos a questão se os fatores angiogênicos circulantes desempenham um papel nesta forma de lesão renal e se o tratamento com plasmáfese seria benéfico. No entanto, são necessários mais estudos que avaliem a LRA associada a COVID-19.
2022	Espectro de lesão renal após doença de COVID-19: achados de biópsia renal em um único serviço de patologia italiano ⁹ .	Alessandro Gambella, Antonella Barreca, Luigi Biancone, Dario Roccatello, Licia Peruzzi, Luca Besso, Carolina Licata, Angelo Attanasio, Mauro Papotti, and Paola Cassoni	MEDLINE	No rim, o receptor ACE-2 é particularmente expresso por células epiteliais do túbulo proximal convoluto, podócitos glomerulares e endotélio dos capilares renais, onde contribui para a regulação da pressão arterial, natriurese e volume sanguíneo. A esse respeito, o envolvimento renal durante o COVID-19 pode resultar de uma infecção direta das células renais através do receptor ACE-2, uma lesão indireta induzida por tempestade de citocinas, a deposição tecidual local de complexos imunes de antígenos virais, ou uma lesão relacionada ao dano endotelial devido a disfunção microvascular e endotelial linfocítica. Ao todo, essas condições tornaram o rim um alvo ideal para lesões de órgãos relacionadas ao COVID-19.	O COVID-19 é uma doença em constante evolução e novas variantes do SARS-CoV-2 estão sendo relatadas. As manifestações renais do COVID-19 devem ser diagnosticadas com cuidado especificamente para orientar o manejo clínico do paciente e prevenir lesões crônicas de órgãos, principalmente considerando os subgrupos frágeis de pacientes (por exemplo, populações pediátricas transplantadas) que podem ser afetados. Os sinais diretos relativamente fracos de infecção viral (ou seja, partículas virais/pegada molecular) em amostras de tecido.

2022	Espectro de lesão renal após doença de COVID-19: achados de biópsia renal em um único serviço de patologia italiano ⁹ .	Alessandro Gambella, Antone llaBarreca, Luigi Biancone, Dario Roccatello, LiciaP eruzzi, Luca Besso, Carolina LicataAngelo Attanasio, Mauro Papotti, and Paola Cassoni	MEDLIN E	No rim, o receptor ACE-2 é particularmente expresso por células epiteliais do túbulo proximal convoluto, podócitos glomerulares e endotélio dos capilares renais, onde contribui para a regulação da pressão arterial, natriurese e volume sanguíneo. A esse respeito, o envolvimento renal durante o COVID-19 pode resultar de uma infecção direta das células renais através do receptor ACE-2, uma lesão indireta induzida por tempestade de citocinas, a deposição tecidual local de complexos imunes de antígenos virais, ou uma lesão relacionada ao dano endotelial devido a disfunção microvascular e endotelial infocítica. Ao todo, essas condições tornaram o rim um alvo ideal para lesões de órgãos relacionadas ao COVID-19.	O COVID-19 é uma doença em constante evolução e novas variantes do SARS-CoV-2 estão sendo relatadas. As manifestações renais do COVID-19 devem ser diagnosticadas com cuidado e especificamente para orientar o manejo clínico do paciente e prevenir lesões crônicas de órgãos, principalmente considerando os subgrupos frágeis de pacientes (por exemplo, populações pediátricas e transplantadas) que podem ser afetados e os sinais diretos relativamente fracos de infecção viral. infecção (ou seja, partículas virais/pegada molecular) em amostras de tecido.
2021	Impacto do COVID-19 no sistema renal: fisiopatologia e resultados clínicos ¹¹ .	Kaye AD, Okeagu CN, Tortorich G, Pham AD, Ly EI, Brondeel KC, Eng MR, Luedi MM, Urman RD, Cornett EM	MEDLIN E	A fisiopatologia é multifatorial e varia desde o impacto viral direto nos rins até a lesão renal mediada pela resposta imune. O COVID-19 tem um impacto nos sistemas tubulointersticial, vascular e glomerular dos rins. A necrose tubular aguda (NTA) é mais comumente observada com COVID-19. Foi demonstrado que o COVID-19 produz um estado de hipercoagulabilidade, que causa microangiopatia trombótica renal (TMA) ou trombose microvascular, ocluindo vasos	O impacto potencial do SARS-CoV-2 nos rins ainda é indeterminado. Ainda assim, evidências emergentes indicam que as complicações renais são frequentes, e a doença de COVID-19 pode ter características únicas em indivíduos em diálise crônica e receptores de transplante renal, exigindo maior vigilância na limitação da transmissão viral.

2021	Considerações Renais no COVID-19: Biologia, Patologia e Fisiopatologia ¹³ .	Kapp ME et al.	MEDLINE	A fisiopatologia do envolvimento renal no COVID-19 não é totalmente compreendida. As causas mais comuns de LRA na infecção por COVID-19 parecem ser uma combinação de depleção de volume, efeitos sinérgicos do efeito citotrópico direto induzido por vírus e resposta inflamatória sistêmica induzida por citocinas. Estes resultam em lesão intrínseca ao rim na forma de lesão tubular, nefrite intersticial aguda e doença glomerular <i>de novo</i> .	Em resumo, um subconjunto significativo de pacientes com COVID-19 experimenta IRA. Os achados de biópsia renal em pacientes com proteinúria e hematúria demonstraram um padrão glomerular dominante de lesão, mais notavelmente uma glomerulopatia colapsante que lembra os achados observados na HIVAN.
2021	Fisiopatologia da lesão renal aguda associada à COVID-19 ¹⁵ .	Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, Cantaluppi V.	MEDLINE	Acredita-se que a fisiopatologia da LRA da COVID-19 envolva respostas inflamatórias e imunes locais e sistêmicas, lesão endotelial e ativação das vias de coagulação e do sistema renina-angiotensina. A infecção viral direta com tropismo renal do vírus também foi proposta, mas permanece controversa.	A lesão tubular aguda parece ser uma ocorrência comum em pacientes com IRA de COVID-19, mas geralmente é leve, apesar da função renal gravemente alterada.

2021	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2-Associated Acute Kidney Injury: A Narrative Review Focused Upon Pathophysiology ¹⁶ .	Redant, Sébastien; De Bels, David; Honoré, Patrick M.	MEDLINE	Nossa principal observação foi que os vários componentes da lesão renal agudam por coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave parecem ser relativamente semelhantes às formas clássicas. A temporalidade da lesão é um fator importante, mas não é específico da síndrome respiratória aguda grave por coronavírus-2 lesão renal aguda. Vários insultos atingem o rim em diferentes momentos do curso da doença, alguns ocorrendo antes da admissão hospitalar, enquanto outros ocorrem em vários estágios durante a hospitalização.	Os inúmeros mecanismos envolvidos não ocorrem simultaneamente, levando a um modelo de múltiplos acertos que pode contribuir para a prevalência e gravidade da lesão renal aguda. Uma abordagem personalizada para cada paciente com lesão renal aguda com base no momento e na gravidade da doença é necessária para fornecer o tratamento adequado.
2021	Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms ¹⁷ .	Ahmadian, Elham; Hosseiniy anKhatibi, Seyed Mahdi; Razi Soofiyani, Saiedeh; Abediaz ar, Sima; Shoja, Mohammadali M; Ardalan, Mohammadreza; ZununiVahed, Sepideh	MEDLINE	Os rins são envolvidos por mecanismos diretos ou indiretos. O envolvimento renal manifesta-se principalmente como proteinúria e lesão renal aguda (LRA). Espera-se que o dano renal induzido por SARS-CoV-2 seja multifatorial; pode infectar diretamente os podócitos renais e células tubulares proximais e, com base na via da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), pode levar à necrose tubular aguda, extravasamento de proteínas na cápsula de Bowman, glomerulopatia colapsante e comprometimento mitocondrial.	Interações de órgãos, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade, rhabdomiólise e sepse são outros mecanismos potenciais da LRA. Além disso, a menor entrega de oxigênio ao rim pode causar uma lesão isquêmica. Compreender as vias moleculares fundamentais e a fisiopatologia da lesão renal e da LRA no Covid-19 é necessária para desenvolver estratégias de gerenciamento e projetar terapias eficazes. menor fornecimento de oxigênio ao rim pode causar uma lesão isquêmica.

2021	Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19 ¹⁸ .	Ng, Jia H; Bijol, Vanesa; Sparks, Matthew A; Sise, Meghan E; Izzedine, Hassane; Jhaveri, Kenar D.	MEDLINE	A variabilidade na ocorrência de LRA tem sido atribuída à diferença de localizações geográficas, raça/etnia e gravidade da doença. A LRA em pacientes hospitalizados está associada ao aumento do tempo de internação e óbitos hospitalares. Mesmo os pacientes com LRA que sobrevivem à alta hospitalar correm o risco de desenvolver doença renal crônica ou doença renal terminal.	Um melhor conhecimento da fisiopatologia da LRA no COVID-19 é crucial para mitigar e gerenciar a LRA e melhorar a sobrevivência dos pacientes que desenvolveram LRA durante o COVID-19.
2022	Kidney Injury in COVID-19: Epidemiology, Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets ¹⁹ .	Teixeira, J Pedro; Barone, Sharon; Zahedi, Kamyar; Soleimani, Manoocher.	MEDLINE	Os estudos, sugerem o seguinte: (1) as células renais podem ser alvo de SARS-CoV-2 por meio da interação de seus complexos receptores de superfície, ACE2 e TMPRSS2; (2) o SARS-CoV-2 pode levar à lesão epitelial renal por meios indiretos e diretos; (3) dano viral direto ao epitélio renal pode ser a causa primária de IRA em alguns, mas não em todos os casos de IRA associada ao COVID-19; e (4) para muitos pacientes, incluindo aqueles com IRA subclínica ou clinicamente evidente, o SARS-CoV-2 pode agravar ou perpetuar a lesão renal iniciada por causas não virais.	De fato, afirma-se que o rim é o segundo órgão mais comumente afetado pelo COVID-19 depois dos pulmões.

2021	A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results / Uma revisão da Covid-19 e lesão renal aguda: da fisiopatologia aos resultados clínicos²⁰.	Pecly, Inah Maria D.; Azevedo, Rafael B.; Muxfeldt, Elizabeth S.; Botelho, Bruna G.; Albuquerque, Gabriela G.; Diniz, Pedro Henrique P.; Silva, Rodrigo; Rodrigues, Cibele I. S.	LILACS	Em uma perspectiva fisiopatológica, a infecção grave por SARS-CoV-2 é caracterizada por numerosas vias dependentes desencadeadas por hipercitocinemia, especialmente IL-6 e TNF-alfa, levando à inflamação sistêmica, hipercogulabilidade e disfunção de múltiplos órgãos. A endotelite sistêmica e o tropismo viral direto às células tubulares proximais renais e podócitos são mecanismos fisiopatológicos importantes que levam à lesão renal em pacientes com infecção mais crítica, com uma apresentação clínica que varia de proteinúria e/ou hematuria glomerular a LRA fulminante, exigindo terapias renais substitutivas. Glomerulonefrite, rabdomiólise e drogas nefrotóxicas também estão associadas a danos renais em pacientes com COVID-19	A LRA e a proteinúria são fatos de risco independentes para mortalidade em pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Fornecemos uma revisão abrangente da literatura, enfatizando o impacto do envolvimento renal agudo no prognóstico evolutivo na mortalidade de pacientes com COVID-19.
------	--	---	--------	--	--

4. Discussão

Demonstra-se, em todos os estudos analisados, que a fisiopatologia da LRA na COVID-19 tem aspectos multifatoriais. A tabela 1 demonstra a síntese dos resultados gerais desta revisão sobre a fisiopatologia da LRA na infecção por COVID-19.

O vírus Sars-Cov-2 é caracterizado pela presença de uma proteína chamada spike que determina o tropismo do vírus e possibilita a disseminação deste nas células. Este vírus adentra o corpo, principalmente, por vias nasal e laríngea, atingindo os pulmões, onde fazem sua replicação. Além dos pulmões, a infecção pode se alastrar por outros órgãos, como o coração, gastrointestinal e rim^{9,11,13,14,15,17,20,22}.

Este mecanismo de infecção intracelular ainda é pouco descrito, ressaltando a necessidade de maiores estudos. Diversos trabalhos tem mostrado o ACE2 como principal receptor para a entrada do patógeno nas células humanas, assim como, também a presença da proteína spike. Com o auxílio da serina protease

transmembrana, a proteína spike faz a fusão do vírus com as células hospedeiras^{9,11,13,14,15,16}.

Aparentemente, apesar de as vias aéreas serem a principal porta de entrada para a infecção vírus-hospedeiro, todas as células que possuem o receptor de superfície celular ACE-2 podem ser infectadas diretamente pelo vírus Sars-Cov-2 e há evidências da presença deste receptor no tecido renal^{9,11,12, 13,15,16,20}.

A patogênese da LRA é dependente de vários fatores podendo derivar de impacto direto no parênquima renal ou de uma resposta imune que media a lesão renal. O mecanismo da LRA e os fatores associados ao seu desenvolvimento na infecção por COVID-19 ainda são pouco definidos, uma vez que a sua gravidade e incidência tendem a depender dos aspectos clínicos da doença^{10,17,18,21}. Acredita-se que a fisiopatologia da LRA da COVID-19 esteja associada a respostas inflamatórias e imunes locais e sistêmicas, lesão endotelial e ativação das vias de coagulação e do sistema renina-angiotensina^{8,9,10,11,12,14,16,17,21}.

Outra teoria comum sobre a fisiopatologia da LRA é que seja uma combinação de depleção de volume, efeitos sinérgicos do efeito citotrópico direto induzido por vírus e resposta inflamatória sistêmica induzida por citocinas, que, por sua vez, ocasionam uma lesão renal intrínseca^{13,18,19,22}. Dentre os fatores que podem ocasionar a LRA na COVID-19 estão a lesão tubular aguda, lesão vascular, lesão glomerular e lesão intersticial⁸⁻²².

Com relação ao perfil clínico e sociodemográfico apresentados nos estudos, de um modo geral, os pacientes eram, em sua maioria, homens, idosos, com pelo menos uma comorbidade clínica, sendo a Hipertensão Arterial Sistêmica e o Diabetes Mellitus, os mais citados.

Os fatores de risco para LRA em pacientes com COVID-19 compreendem: obesidade, doenças crônicas, idade avançada, obesidade, insuficiência cardíaca, doença renal crônica, estado de imunossupressão e quimioterapia para câncer⁸⁻²².

Há relatos, ainda, de mecanismos não virais que auxiliam no desenvolvimento da LRA, incluindo a glomeruloesclerose segmentar focal, os fatores hemodinâmicos, disfunção cardíaca, ocorrência de ventilação mecânica, hipovolemia, febre, sepse e uso de antibióticos nefrotóxicos⁸⁻²².

Apesar do mecanismo fisiopatológico que leva à LRA nesse cenário ainda não seja totalmente compreendido, a síntese dos resultados desta revisão permite reforçar

o aspecto multifatorial envolvido, que compreende aspectos da própria ação viral, do hospedeiro e das condições clínicas e terapêuticas associadas.

5. Conclusão

Esta revisão permite demonstrar que a lesão renal aguda na COVID-19 tem mecanismos multifatoriais, incluindo efeito viral direto, causas secundárias à disfunção cardíaca, fenômeno tromboembólico, fatores vasculares, tempestade de citocinas, além de toxicidade por drogas. Ademais, a fisiopatologia da LRA inclui mecanismos de lesão podocitária, de necrose tubular aguda, disfunção mitocondrial e oclusão arterial.

Dessa forma, esta revisão também evidencia a necessidade de novas pesquisas sobre o tema abordado para que seja possível que todos os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da LRA na infecção por COVID-19 possam ser melhor elucidados.

Referências

- 1- Brasil/ministério da saúde. Sobre a doença: o que é o Coronavírus. 2021. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca>. Acesso em: 29/03/2021.
- 2- Bulut, cemal; Kato, yasuyuki. epidemiologyof covid-19. turkishjournalof medical sciences, [S. l.], v. 50, n. SI-1, p. 563–570, 2020.
- 3- World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2021. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 29/03/2021.
- 4- Leiwen F, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. J Infect. 2020 Jun;80(6):656-65.
- 5- Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. Kidney Int. 2020 Jul;98(1):228-31.
- 6- Mendes, K.; Silveira, R. C. C. P.; Galvão, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto – Enfermagem**, [S.L.], v.
- 7- Schweitzer G, Nascimento ERP, Malfussi LBH, Hermida PMV, Nascimento KC, Moreira AR. Implementation of the protocol of nursing care in trauma in aeromedical service. Rev Bras Enferm. 2019;73(3):e20180516. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0516>.
- 8- Garay B, Phachu D, Manickaratnam S. Glomerular Endotheliosis in COVID-19-Associated Acute Kidney Injury. Cureus. 2022 Jul 22;14(7):e27147. doi: 10.7759/cureus.27147. PMID: 36017293; PMCID: PMC9393045.
- 9- Gambella A, Barreca A, Biancone L, Roccatello D, Peruzzi L, Besso L, Licata C, Attanasio A, Papotti M, Cassoni P. Spectrum of Kidney Injury Following COVID-19 Disease: Renal Biopsy Findings in a Single Italian Pathology Service. Biomolecules. 2022 Feb 12;12(2):298. doi: 10.3390/biom12020298. PMID: 35204798; PMCID: PMC8961620.
- 10-Long JD, Strohbehn I, Sawtell R, Bhattacharyya R, Sise ME. COVID-19 Survival and its impact on chronic kidney disease. Transl Res. 2022 Mar;241:70-82. doi: 10.1016/j.trsl.2021.11.003. Epub 2021 Nov 10. PMID: 34774843; PMCID: PMC8579714.
- 11-Kaye AD, Okeagu CN, Tortorich G, Pham AD, Ly EI, Brondeel KC, Eng MR, Luedi MM, Urman RD, Cornett EM. COVID-19 impact on the renal system: Pathophysiology and clinical outcomes. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2021 Oct;35(3):449-459. doi: 10.1016/j.bpa.2021.02.004. Epub 2021 Mar 2. PMID: 34511232; PMCID: PMC7920815.
- 12-Wishahi M, Kamal NM. Multidisciplinary basic and clinical research of acute kidney injury with COVID-19: Pathophysiology, mechanisms, incidence, management and kidney transplantation. World J Nephrol. 2022 May 25;11(3):105-114. doi: 10.5527/wjn.v11.i3.105. PMID: 35733654; PMCID: PMC9160708.
- 13-Kapp ME, Fogo AB, Roufouse C, Najafian B, Radhakrishnan J, Mohan S, Miller SE, D'Agati VD, Silberzweig J, Barbar T, Gopalan T, Srivatsana V, Mokrzycki MH, Benstein JA, Ng YH, Lentine KL, Aggarwal V, Perl J, Salenger P, Koyner JL, Josephson MA, Heung M, Velez JC, Ikizler A, Vijayan A, William P, Thajudeen B, Slepian MJ. Renal Considerations in COVID-19: Biology, Pathology, and Pathophysiology. ASAIO J. 2021 Oct 1;67(10):1087-1096. doi:

- 10.1097/MAT.0000000000001530. PMID: 34191753; PMCID: PMC8478105.
- 14-Makkawi M, Alasmari S, Mashraqi MM, Alshamrani S, Alshehri AA, Alqahtani S, Alqahtani M, Eisa N. Assessment of renal function among covid-19 patients admitted to the intensive care unit. *Pak J PharmSci.* 2021 Sep;34(5):1645-1649. PMID: 34802997.
 - 15-Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, Cantaluppi V. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2021 Nov;17(11):751-764. doi: 10.1038/s41581-021-00452-0. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34226718; PMCID: PMC8256398.
 - 16-Redant S, De Bels D, Honoré PM. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2-Associated Acute Kidney Injury: A Narrative Review Focused Upon Pathophysiology. *Crit Care Med.* 2021 May 1;49(5):e533-e540. doi: 10.1097/CCM.0000000000004889. PMID: 33405411.
 - 17-Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyan S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, Zununi Vahed S. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol.* 2021 May;31(3):e2176. doi: 10.1002/rmv.2176. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33022818; PMCID: PMC7646060.
 - 18-Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Sep;27(5):365-376. doi: 10.1053/j.ackd.2020.09.003. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33308501; PMCID: PMC7574722.
 - 19-Teixeira JP, Barone S, Zahedi K, Soleimani M. Kidney Injury in COVID-19: Epidemiology, Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 17;23(4):2242. doi: 10.3390/ijms23042242. PMID: 35216358; PMCID: PMC8877127.
 - 20-Pecly, Inah Maria et al. A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results. **Brazilian Journal Of Nephrology**, [S.L.], v. 43, n. 4, p. 551-571, dez. 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0204>.
 - 21-Nunes, LLA; Lima, TM. Use of medicines for covid-19 treatment in patients with loss of kidney function: a narrative review. **Brazilian Journal Of Nephrology**, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 254-262, jun. 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0105>.
 - 22-Chagas, GCL et al. COVID-19 and Kidney: a narrative review. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 373-381, 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9304202100s200003>.