

# Lesão renal aguda pelo vírus SARS-COV-2 em pacientes com COVID-19: revisão integrativa

*Acute Kidney Injury by SARS-CoV-2 virus in patients with COVID-19: an integrative review*  
*Lesión Renal Aguda por virus de SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19: revisión integrativa*

**Matheus Santos Moitinho<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0001-5553-6513

**Angélica Gonçalves da Silva Belasco<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0002-0307-6225

**Dulce Aparecida Barbosa<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0002-9912-4446

**Cassiane Dezoti da Fonseca<sup>1</sup>**

ORCID: 0000-0002-2118-8562

<sup>1</sup>Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, São Paulo, Brasil.

## Como citar este artigo:

Moitinho MS, Belasco AGS, Barbosa DA, Fonseca CD. Acute Kidney Injury by SARS-CoV-2 virus in patients with COVID-19: an integrative review. Rev Bras Enferm. 2020;73(Suppl 2):e20200354. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2020-0354>

## Autor Correspondente:

Cassiane Dezoti da Fonseca  
E-mail: [cassiane.dezoti@unifesp.br](mailto:cassiane.dezoti@unifesp.br)



EDITOR CHEFE: Antonio José de Almeida Filho  
EDITOR ASSOCIADO: Alvaro Silva

Submissão: 04-05-2020    Aprovação: 05-05-2020

## RESUMO

**Objetivo:** avaliar as evidências científicas sobre Lesão Renal Aguda pela SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19. **Métodos:** revisão integrativa, com adoção da estratégia PICO e classificação do nível de evidência, realizada em 10 de abril de 2020 na base de dados PubMed, de artigos disponíveis entre dezembro de 2019 e abril de 2020. **Resultados:** a amostra foi composta por seis artigos originais, sendo cinco observacionais e um experimental. Os estudos observacionais abordaram os achados clínicos dos pacientes com COVID-19, associação entre os danos renais, infecção e morbimortalidade. **Conclusão:** os estudos abordaram o mecanismo de infecção intracelular da SARS-CoV-2, seus efeitos citopáticos nas células renais e a incidência de Lesão Renal Aguda nos pacientes infectados pela SARS-CoV-2. A Lesão Renal Aguda está associada ao aumento da mortalidade e morbidade nestes pacientes. Esta revisão concretiza a necessidade de novas pesquisas que possam aludir a atenção renal ao paciente com COVID-19.

**Descritores:** Infecções por Coronavírus; Lesão Renal Aguda; Revisão; Infecção; Morbidade; Mortalidade.

## ABSTRACT

**Objective:** to assess scientific evidence on SARS-CoV-2 Acute Kidney Injury in patients with COVID-19. **Methods:** an integrative review, with adoption of PICO strategy and classification of the level of evidence, carried out on April 10, 2020 in the PubMed database, of articles available between December 2019 and April 2020. **Results:** the sample consisted of six original, five observational and one experimental articles. Observational studies addressed the clinical findings of patients with COVID-19 and association between kidney damage, infection, and morbidity-mortality. **Conclusion:** the studies addressed the mechanism of intracellular infection of SARS-CoV-2, its cytopathic effects on kidney cells and incidence of acute kidney injury in patients infected with SARS-CoV-2. Acute kidney injury is associated with increased mortality and morbidity in these patients. This review realizes the need for new research that can mention kidney care to patients with COVID-19.

**Descriptors:** Coronavirus Infections; Acute Kidney Injury; Review; Infection; Morbidity; Mortality.

## RESUMEN

**Objetivo:** evaluar la evidencia científica sobre la lesión renal aguda por SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19. **Métodos:** revisión integradora, con la adopción de la estrategia PICO y clasificación del nivel de evidencia, realizada el 10 de abril de 2020 en la base de datos PubMed, de artículos disponibles entre diciembre de 2019 y abril de 2020. **Resultados:** la muestra estuvo compuesta por seis artículos originales, cinco de los cuales son de observación y uno experimental. Los estudios de observación abordaron los hallazgos clínicos de pacientes con COVID-19, la asociación entre daño renal, la infección y la morbilidad y mortalidad. **Conclusión:** los estudios abordaron el mecanismo de infección intracelular del SARS-CoV-2, sus efectos citopáticos en las células renales y la incidencia de lesión renal aguda en pacientes infectados con el SARS-CoV-2. La Lesión Renal Aguda se asocia con una mayor mortalidad y morbilidad en estos pacientes. Esta revisión resalta la necesidad de más investigación que pueda aludir la atención renal a pacientes con COVID-19.

**Descriptor:** Infecciones por Coronavírus; Lesión Renal Aguda; Revisión; Infección; Morbilidad; Mortalidad.

## INTRODUÇÃO

O coronavírus compõe uma família de patógenos virais que co-infectam os seres humanos e outros vertebrados<sup>(1-2)</sup>. Dentre suas variantes, dois deles são velhos conhecidos por terem induzido inúmeros surtos epidêmicos emergenciais de Síndrome Respiratória Aguda (SARS) e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2003 e 2012, respectivamente<sup>(2-3)</sup>. Há pouco, sobretudo em dezembro de 2019, uma série de pneumonias não especificadas foram reportadas na cidade de Wuhan, China, local conhecido pela existência de mercados de animais recém-sacrificados. Alguns estudos chineses já haviam alertado, desde 2007, classificando este tipo de comércio como altamente provável para futuros surtos de coronavírus semelhantes à SARS ou MERS<sup>(4-5)</sup>. Foram ressaltadas possíveis novas epidemias, tendo a China como provável foco da epidemia, destacando-se esses comércios como fontes e centros de amplificação para infecções emergentes<sup>(4-5)</sup>.

O novo coronavírus foi nomeado de SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*, e em 11 de fevereiro de 2020, a OMS oficialmente denominou a doença causada pelo vírus como COVID-19<sup>(4-5)</sup>. Caracterizada por sua alta transmissibilidade, principalmente por gotículas e aerossóis, em 11 de março de 2020, a COVID-19 logo ultrapassou as barreiras continentais e tornou-se uma pandemia declarada, com evidências de transmissão comunitárias em dezenas de países, emitindo um alerta global e universal de segurança em saúde<sup>(6-7)</sup>.

A COVID-19 é identificada como causa de exponenciais surtos de SARS ao redor do mundo. Sua manifestação clínica comum varia de formas assintomáticas à condições clínicas sintomáticas, as quais incluem geralmente febre, tosse, mialgia e/ou fadiga, tendo a dispnéia como sintoma preocupante e incidente em mais da metade dos casos<sup>(7-8)</sup>, além de sintomas menos comuns, como produção de escarro, dor de cabeça, hemoptise, diarreia, dentre outros<sup>(8-9)</sup>. Algumas evidências apontam cerca de 5 dias como o período médio de incubação da SARS-CoV-2; do início dos sintomas até a necessidade de internação hospitalar, cerca de 7 dias; e evolução do quadro até a manifestação de dispnéia, em torno de 8 dias<sup>(9)</sup>.

A SARS, a MERS e a COVID-19 geram aspectos inflamatórios, com a liberação e aumento de citocinas pró-inflamatórias, conduzindo à infiltração de células inflamatórias no sistema pulmonar, edema intersticial e lesão e destruição do parênquima pulmonar<sup>(8-11)</sup>. Histologicamente, o dano alveolar difuso está intimamente ligado à fase aguda da infecção<sup>(12)</sup>. O mecanismo patogênico que induz o comprometimento pulmonar parece ser particularmente complexo e ainda não totalmente esclarecido<sup>(7,12)</sup>.

Além do amplo e difuso comprometimento pulmonar, alguns estudos identificaram que em casos graves de COVID-19 ocorre uma resposta imune exacerbada, linfocitose hemofagocítica ou também conhecida como 'tempestade de citocinas', resultando em perda de tolerância periférica aos próprios órgãos, que se tornam antigênicos, desencadeando rápida progressão para SARS, extensa inflamação e autodestruição tecidual em múltiplos órgãos<sup>(11,13-14)</sup>.

Nesta circunstância, a interleucina 6 (IL-6), capaz de promover a diferenciação de linfócitos B, crescimento e inibição de algumas categorias de células, estimula a produção de proteínas pró-inflamatórias<sup>(7,14-15)</sup>. Segundo estudos recentes, o aumento dos níveis de IL-6 juntamente com os de d-dímero e ferritina sérica obteve

associação estatística à morte de alguns pacientes, sendo um dos possíveis alvos para tratamentos futuros de casos graves de pneumonias por COVID-19<sup>(7,14-17)</sup>.

Além dos comprometimentos pulmonares e imunológicos decorrentes da infecção pela SARS-CoV-2, alguns estudos buscaram relacioná-los com injúrias em outros órgãos e sistemas. Neste contexto, o sistema renal ganhou enfoque e relevância nos estudos científicos. Embora as evidências ainda sejam escassas, alguns estudos chineses, mesmo com baixa incidência, indicaram prejuízos renais em pacientes com COVID-19<sup>(18-20)</sup>. Ademais, sugerem que o aumento de alguns parâmetros renais, como proteinúria, hematúria, ureia e creatinina sérica (SCr) estavam significativamente associados a um risco de mortalidade estatisticamente significativa de até cinco vezes maior neste grupo<sup>(18-19)</sup>.

Ainda que alguns artigos sugiram possível mecanismo de Lesão Renal Aguda (LRA) pela COVID-19, outros estudos afirmam não haver LRA decorrente desta infecção, sustentando que os danos extrapulmonares por SARS-CoV-2 não foram detectados em outros órgãos<sup>(12,21)</sup>. Em contraste, outras evidências científicas sugerem que a infecção por ele não se limita ao parênquima pulmonar, com indícios de partículas do vírus em células renais<sup>(1,18-19)</sup>.

Mediante este cenário divergente e levando em consideração a magnitude do problema e a escassez de estudos desta emergente temática, ficamos motivados a realizar esta revisão para verificar, através das atuais evidências científicas acerca da LRA em pacientes com COVID-19, os possíveis efeitos deletérios renais induzidos pela SARS-CoV-2.

## OBJETIVO

Demonstrar e avaliar as evidências científicas disponíveis acerca do possível mecanismo de LRA pela SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19.

## MÉTODO

Revisão integrativa<sup>(22-23)</sup>, com busca das produções científicas na base de dados PubMed, de artigos publicados entre dezembro de 2019 e abril de 2020, com a adoção de descritores (Mesh) "*Acute Kidney Injury*" AND "*COVID-19*".

Como forma de nortear a busca por estudos científicos e com o intuito de encontrar as melhores evidências científicas para uma revisão integrativa, a estratégia PICO foi utilizada. Esta estratégia simboliza um acrônimo para Paciente ou Problema, Intervenção, Comparação ou Controle e "*Outcomes*" (Desfecho)<sup>(24)</sup>. A estratégia de busca deu-se em quatro passos: (1) identificação de um problema clínico; (2) formulação de uma questão clínica relevante e específica; (3) busca de evidências científicas; e (4) avaliação das evidências disponíveis. Dessa forma, seguiram-se a classificação e a análise dos quatro parâmetros de identificação do problema, sendo o primeiro critério (Paciente) a identificação do grupo a ser estudado, ou seja, pacientes com COVID-19 e seus parâmetros renais; o segundo (Intervenção), análise da disponibilidade e avaliação das evidências científicas; o terceiro (Comparação), este estudo não abrangeu um grupo comparação; o quarto parâmetro (*Outcomes*), análise dos aspectos epidemiológicos, laboratoriais, experimentais, dentre outros, sobre a função renal dos pacientes.

A pergunta norteadora para a elaboração da revisão integrativa foi: quais são as atuais evidências científicas a respeito do comprometimento da função renal pela SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19? Os artigos encontrados foram analisados conforme a ordem de seleção, e os dados foram analisados, segundo os seus conteúdos, mediante a investigação de dois pesquisadores. Os critérios de busca estão descritos na Tabela 1 e Figura 1.

**Tabela 1** - Resultados da busca nas bases de dados para análise dos registros encontrados em artigos, São Paulo, São Paulo, Brasil, 2020

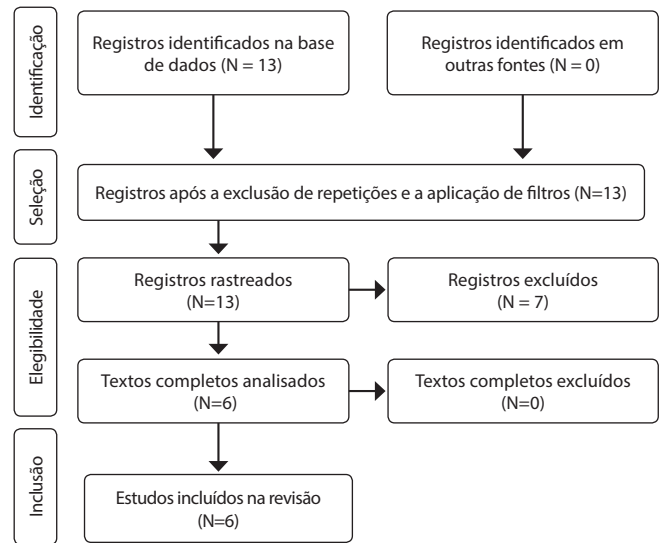
Estratégia de busca	"Acute Kidney Injury" AND "COVID-19"
PubMed	Resultados: 13 Full text: 13 Aplicação de filtro dos últimos 5 meses: 13 Selecionados: 8

Como critério de inclusão, foram adotados estudos originais publicados sobre o tema proposto, nas línguas espanhola, portuguesa e inglesa, disponíveis na íntegra para leitura, que abordassem como assunto principal a avaliação da função renal em pacientes infectados pela e/ou com COVID-19. Foram excluídos da amostra outras revisões e estudos que não mencionaram SARS-CoV-2 e/ou COVID-19. Seguindo os critérios de pesquisa, elaborou-se um diagrama de fluxo (conforme o PRISMA) na pesquisa do banco de dados (Figura 1).

Classificaram-se os artigos encontrados quanto ao tipo de pesquisa e nível de evidência: Nível 1 - evidências providas de revisão sistemática ou metanálise; Nível 2 - evidências derivadas de, pelo menos, um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado; Nível 3 - evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização; Nível 4 – evidências provenientes de estudos de coorte e de caso controle bem delineados; Nível 5 – evidências originárias de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos; Nível 6 – evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo; Nível 7 - evidências oriundas de opinião de autoridades e/ou relatório de comitês de especialistas<sup>(25)</sup>.

**Quadro 1** - Distribuição dos estudos de acordo com título, autores, local, ano e periódico, São Paulo, São Paulo, Brasil, 2020

N	Título	Autores	Ano	Local	Periódico
(1)	Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis <sup>(20)</sup>	Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG.	31 de Mar 2020	Shanghai-China	Intensive Care Medicine
(2)	Coronavirus Disease 19 Infection Does Not Result in Acute Kidney Injury: An Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China <sup>(21)</sup>	Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, Gong Z.	31 de Mar 2020	Wuhan-China	American Journal of Nephrology
(3)	Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study <sup>(26)</sup>	Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q.	26 de Mar 2020	Wuhan-China	The BMJ
(4)	Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study <sup>(27)</sup>	Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, Wang K, Leng F, Wei S, Chen L, Liu HG.	20 de Mar 2020	Wuhan-China	Chinese Medical Journal
(5)	Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 <sup>(19)</sup>	Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G.	20 de Mar 2020	Wuhan-China	Kidney International
(6)	Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study <sup>(28)</sup>	Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y	24 de Fev 2020	Wuhan-China	The Lancet Respiratory Medicine



**Figura 1** - Fluxograma das etapas referente à busca de evidências nas bases de dados, conforme o PRISMA, São Paulo, São Paulo, Brasil, 2020

## RESULTADOS

Foram encontrados 13 artigos na base de dados descrita, em seguida, selecionaram-se todos estes estudos para a leitura na íntegra de seus respectivos resumos. Foram selecionados 9 artigos cujo conteúdo contemplou a pergunta da pesquisa. A partir da leitura dos resumos, os quatro artigos foram excluídos, pois (1) os estudos não eram originais ou não tinham um delineamento com dados passíveis de análise adequada para revisão (n=4); (2) os artigos não discorriam ou abordava em nenhum aspecto os efeitos da infecção viral por SARS-CoV-2 na função renal de pacientes (n=2); e (3) o artigo era uma revisão (n=1). Ao final de uma leitura analítica dos artigos na íntegra e após as exclusões, a amostra se compôs de seis artigos que atenderam a todos os critérios de inclusão.

**Quadro 2** - Quadro sinóptico contendo delineamento da pesquisa, objetivo, principais resultados e conclusão, dos artigos selecionados para revisão integrativa, São Paulo, São Paulo, Brasil, 2020

Delimitação/ Nível de evidência/ número de pacientes	Objetivo	Principais resultados	Conclusão
(1) Estudo descritivo  Experimental/ Nível 5/n=não se aplica <sup>(20)</sup> .	Identificar o mecanismo potencial de LRA pela COVID-19 por análise de transcriptoma unicelular em células renais humanas <sup>(20)</sup> .	A localização dos genes enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e serina proteases transmembranares celulares (TMPRSS) mostrou uma co-expressão relativamente alta em podócitos e células dos túbulos retos proximais. Demonstra-se como células hospedeiras são candidatas à SARS-CoV-2. O gene TMPRSS2 entra nas células hospedeiras, sendo co-expresso com ACE2 nos podócitos. Não houve diferença significativa na expressão da TMPRSS e do receptor ACE2 nos podócitos e nas células dos túbulos retos proximais. Análise comparativa mostrou que a co-expressão dos genes nas células renais não era inferior à do pulmão, esôfago, intestino delgado e cólon, sugerindo que o rim pode ser um alvo importante para este vírus <sup>(20)</sup> .	Os efeitos citopáticos da SARS-CoV-2 nos podócitos e túbulos retos proximais podem causar LRA. O mecanismo proposto para a fisiopatologia da LRA durante a COVID-19 ainda precisa ser validado em autópsias e em experimentos em animais e células <sup>(20)</sup> .
(2) Estudo descritivo/ Nível 5/n=116 <sup>(21)</sup> .	Explorar os efeitos da infecção por SARS-CoV-2 na função renal, analisando os dados clínicos de 116 pacientes confirmados com COVID-19 hospitalizados <sup>(21)</sup> .	Doze (10,8%) apresentaram aumento leve de nitrogênio da ureia no sangue ou SCr e oito (7,2%) pacientes apresentaram traço ou 1+ albuminúria em pacientes sem doença renal crônica (DRC). Todos esses pacientes não atenderam aos critérios diagnósticos da LRA. Durante o tratamento, os indicadores de função renal mostraram estado estável nos pacientes com DRC, sem exacerbação da DRC, e a inflamação pulmonar foi gradualmente absorvida. O RNA da SARS-CoV-2 nos sedimentos da urina foi positivo apenas em 4 pacientes de 53 casos, e 1 paciente teve um resultado positivo no quadro de leitura aberta de SARS-CoV-2 <sup>(21)</sup> .	LRA foi incomum no COVID-19. A infecção por SARS-CoV-2 não resulta em LRA ou agrava a DRC nos pacientes com COVID-19 <sup>(21)</sup> .
(3) Estudo de Coorte retrospectivo/ Nível 4/ n=113 <sup>(26)</sup> .	Delinear as características clínicas de pacientes com COVID-19 que morreram <sup>(26)</sup> .	Os pacientes falecidos, em comparação aos recuperados, eram mais velhos (68 e 51 anos, respectivamente), do sexo masculino, com hipertensão crônica e outras comorbidades cardiovasculares (54 [48%] e 16 [14%]). Apresentaram dispnéia, aperto no peito e distúrbio de consciência (70 [62%], 55 [49%] e 25 [22%]). A leucocitose estava presente em 56 (50%) dos pacientes falecidos e em 6 (4%) dos que se recuperaram, e a linfopenia esteve presente (103 [91%] e 76 [47%]). Alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), creatinina, creatinina quinase, lactato desidrogenase, troponina cardíaca I, N-terminal do peptídeo natriurético pró-cerebral e Dímero D estiveram mais altas. As complicações mais comuns foram a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (113; [100%]), insuficiência respiratória tipo I (18/35; [51%]), sepse (113; [100%]), lesão cardíaca aguda (72/94; [77%]), alcalose (14/35; [40%]) e LRA (28 [25%]) <sup>(26)</sup> .	A infecção por SARS-CoV-2 pode causar inflamação pulmonar e sistêmica, levando à disfunção de múltiplos órgãos em pacientes de alto risco. A SDRA e insuficiência respiratória, sepse, lesão cardíaca aguda e insuficiência cardíaca foram as complicações críticas mais comuns da COVID-19 <sup>(26)</sup> .
(4) Estudo de grupo-controle retrospectivo/ Nível 4/ n=964 <sup>(27)</sup> .	Investigar as características dos pacientes mortos e fornecer algumas ideias sobre o tratamento da COVID-19 <sup>(27)</sup> .	A idade média foi maior no grupo óbito, em comparação ao recuperado (P <0,001), doenças subjacentes (P <0,001), tempo maior do início da doença até a hospitalização (Z = 3,216, P=0,001). Na admissão, houve maior proporção de dispnéia ( $\chi = 60,905$ , P <0,001) e expectoração ( $\chi = 13,250$ , P <0,001). O grupo óbito exibiu contagem de linfócitos (Z = 8,037, P <0,001) e proporção de linfócitos/leucócitos (Z = 10,315, P <0,001) mais baixa na admissão e hospitalização (Z = 5,242, P <0,001). ALT (Z = 2,592, P = 0,010), AST (Z = 7,308, P <0,001) e níveis de creatinina (Z = 6,478, P <0,001) foram maiores no grupo óbito. Proteína C reativa (PCR) também foi mais alta (Z = 10,206, P <0,001). O grupo óbito teve mais SDRA ( $\chi = 148,105$ , P <0,001), lesão cardíaca aguda ( $\chi = 93,222$ , P <0,001), LRA ( $\chi = 23,257$ , P <0,001) e choque ( $\chi = 14,618$ , P <0,001) <sup>(27)</sup> .	Comparado ao grupo recuperado, mais pacientes no grupo óbito exibiram características de idade avançada, comorbidades pré-existent, dispnéia, baixa saturação de oxigênio, aumento de leucócitos, diminuição de linfócitos e níveis elevados de PCR, além de complicações como SDRA, lesão cardíaca aguda, LRA, choque e DIC <sup>(27)</sup> .
(5) – Estudo de coorte prospectivo, Nível 4/ n=701 <sup>(19)</sup> .	Avaliar a associação entre marcadores de função renal anormal e morte em pacientes com COVID-19 <sup>(19)</sup> .	Na admissão, 43,9%, dos 701 pacientes, apresentavam proteinúria e 26,7% hematuria. A prevalência de SCr elevada foi de 14,4%, nitrogênio ureico sanguíneo elevado de 13,1% e baixa filtração glomerular de 13,1%. Ocorreu LRA em 5,1% dos pacientes. A SCr basal elevada (taxa de risco: 2,10, 1,36-3,26), nitrogênio ureico basal elevada (3,97, 2,57-6,14), estágio 1 do LRA (1,90, 0,76-4,76), estágio 2 (3,51, 1,49-8,26), estágio 3 (4,38, 2,31-8,31), proteinúria 1+ (1,80, 0,81-4,00), 2+ ~3+ (4,84, 2,00-11,70) e hematuria 1+ (2,99, 1,39-6,42), 2+ ~3+ (5,56, 2,58- 12,01) foram fatores de risco independentes para morte <sup>(19)</sup> .	A prevalência de doença renal na admissão e o desenvolvimento de LRA durante a hospitalização em pacientes com COVID-19 foi alta e está associado à mortalidade hospitalar <sup>(19)</sup> .
(6) – Estudo epidemiológico retrospectivo, Nível 4/n=52 <sup>(28)</sup> .	Descrever o curso clínico e os resultados de pacientes críticos com pneumonia por SARS-CoV-2 <sup>(28)</sup> .	A idade média dos 52 pacientes foi de 59,7 anos (DP 13,3), a maioria (35 [67%]) eram homens, (21 [40%]) com doenças crônicas e (51 [98%]) febre. 32 (61,5%) pacientes morreram aos 28 dias de internação, e a duração mediana da admissão na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) até a morte foi de 7 dias (IQR 3-11). Comparados aos sobreviventes, os não sobreviventes eram mais velhos (64,6 anos [1,2] vs 51,9 anos [12,9]), com maior probabilidade de desenvolver SDRA (26 [81%] vs 9 [45%]) e de receber ventilação mecânica (30 [94%] vs 7 [35%]). Da evolução clínica, (35 [67%]) com SDRA, (15 [29%]) com LRA e (12 [23%]) com lesão cardíaca <sup>(28)</sup> .	É provável que o tempo de sobrevivência dos não sobreviventes seja de 1 a 2 semanas após a admissão na UTI. Pacientes idosos (> 65 anos) com comorbidades e SDRA apresentam risco aumentado de morte <sup>(28)</sup> .

Os estudos foram publicados entre 24 de fevereiro de 2020 e 3 de abril de 2020. Os trabalhos encontrados eram procedentes da China, cinco da cidade de Wuhan<sup>(19,21,26-28)</sup> e um de Shanghai<sup>(20)</sup>, e foram analisados na língua inglesa. Os estudos foram publicados em diferentes periódicos, todos em revistas médicas (100%)<sup>(19-21,26-28)</sup>. Em relação ao desenho de pesquisa, observou-se que os cinco estudos eram originais, sendo cinco observacionais e um experimental. Dentre estes estudos, têm-se 2 estudos caso-controle (33,3%), 2 coortes (33,3%) e 2 descritivos (33,3%). Dados se encontram presentes cronologicamente no Quadro 1, de acordo com as evidências mais recentes.

Dos seis artigos selecionados, todos fizeram referência à LRA, SARS-CoV-2 e COVID-19. Os estudos abrangeram os níveis 4 e 5 de evidência, predominando os níveis 4 (66,6%). Os resultados estão sintetizados no Quadro 2.

## DISCUSSÃO

O mecanismo de infecção intracelular da SARS-CoV-2, apesar de não ser totalmente elucidado, ressalta a necessidade de incessantes pesquisas. Alguns estudos indicam que a ACE2 é um dos principais receptores que mediam a entrada do patógeno nas células humanas<sup>(20,29)</sup>. Assim como na infecção causada pela SARS-CoV, uma proteína, denominada *Spike* (S), presente na SARS-CoV-2, liga-se ao receptor ACE2 da superfície da célula hospedeira, possibilitando que a proteína S seja ativada e clivada pelas TMPRSSs, fazendo com que o vírus libere alguns peptídeos de fusão para se acoplarem a membrana celular, mecanismo central na determinação do tropismo tecidual, e assim adentrarem a célula<sup>(20,29-30)</sup>.

Nos pulmões, as células epiteliais alveolares humanas parecem ser um alvo mais vulnerável para a infecção<sup>(20,29-31)</sup>. Isso pode ser explicado pela vasta área de superfície pulmonar que aumenta a suscetibilidade ao vírus inalado, como também pela maioria das células que expressam ACE2 serem células epiteliais alveolares tipo II, que servem como reservatório para invasão viral, além de outros fatores genéticos<sup>(30-31)</sup>. Todavia, a expressão do receptor ACE2 também é encontrada em muitos tecidos extrapulmonares<sup>(20,29-31)</sup>.

Por conseguinte, como relatado por Pan *et al.*<sup>(20)</sup>, a co-expressão de ACE2 e TMPRSS é um determinante essencial para a entrada de SARS-CoV-2 nas células hospedeiras. Em seu estudo, apesar de o delineamento da pesquisa enunciar-se com baixo nível de evidência, embora com adequado rigor científico embasando-se experimentalmente em uma análise de células renais normais em nível de célula única, foi visualizada alta co-expressão dos genes de ACE2 e TMPRSS nos podócitos e células do túbulo reto proximal<sup>(20)</sup>. Outros estudos também indicam que o ACE2 também se expressa, altamente, em células de Leydig e em células dos ductos seminíferos no testículo<sup>(20,29-30)</sup>.

Desta forma, Pan *et al.*<sup>(20)</sup> afirmam que os efeitos citopáticos do vírus nessas células renais podem causar LRA e danificar o rim e a função renal em pacientes com infecção por SARS-CoV-2<sup>(20)</sup>. No entanto, as evidências clínico-observacionais, de coortes e estudos epidemiológicos, apontam LRA, danos e disfunções renais causados pela SARS-CoV-2 como uma temática ainda controversa e discutível<sup>(20-21)</sup>.

Nas publicações alcançadas nesta revisão, o número (n) das populações compostas pelos pacientes infectados pela SARS-CoV-2

e internados com COVID-19<sup>(20-21)</sup>, sejam as amostras dos grupos que foram a óbito<sup>(26-27)</sup> ou dos pacientes que estavam no estado mais grave da doença<sup>(27)</sup>, variou entre 52 e 964 pessoas<sup>(19,21,26-28)</sup>. Referente ao perfil clínico e sociodemográfico dessas amostras, de um modo geral, os pacientes eram, em sua maioria, homens, variando entre 52,4% a 73%, com média de idade de 54 a 69 anos<sup>(19,21,26-28)</sup>. Apresentavam, pelo menos, uma comorbidade clínica (40% a 48%)<sup>(19,28)</sup>, sendo que a hipertensão arterial sistêmica esteve presente em 33,4% a 37,1% do total de pacientes, com prevalência de 36,7% a 48% nos grupos dos falecidos com elevada SCr de base, durante a doença, ou dos que apresentaram nível grave de COVID-19<sup>(19,21,26-28)</sup>. *Diabetes Mellitus* apresentou prevalência entre 14,3% e 15,5%, elevando-se para até 16% quando analisada somente nos indivíduos que tiveram aumento da SCr<sup>(19,21)</sup>.

De acordo com os estudos revisados, a necessidade de alguma modalidade de ventilação mecânica esteve presente em 13,4% (97/701)<sup>(19)</sup> de todos os pacientes com COVID-19 e 71% (37/52) dos pacientes mais críticos. Dentre esses pacientes mais graves, a ventilação mecânica foi de 94% naqueles que faleceram e 35% nos que sobreviveram<sup>(28)</sup>. O tempo médio da doença até a hospitalização foi de 7 dias para o grupo de sobreviventes à COVID-19 e 10 dias para os falecidos<sup>(27)</sup>. A mediana de duração entre o início dos sintomas até a internação foi de 10 dias, 9 dias para aqueles que tiveram elevação da SCr durante a internação<sup>(19)</sup> e de 9 dias para os pacientes graves desde o início dos sintomas até transferência para a UTI<sup>(28)</sup>. A admissão na UTI foi de 9,5% (11/116)<sup>(21)</sup> e 10,4% (73/701), dentre este último, a admissão na UTI dos que tiveram aumento da SCr foi de 12,8% (13/101)<sup>(19)</sup>. Isso pode demonstrar que os pacientes com piores prognósticos já eram admitidos com quadros piores e tiveram rápida evolução da doença.

Os sinais e sintomas mais comuns manifestados pelos pacientes estudados foram: febre, acometendo em até 98% (51/52) dos pacientes críticos<sup>(28)</sup>; expectoração, em até 32,1% (35/109) dos internados que tiveram desfecho de óbito, 15,7% (n=116) nos que sobreviveram<sup>(26)</sup> e 77% (40/52) nos pacientes graves<sup>(28)</sup>; dispneia em 62% (70/113)<sup>(26)</sup> e 70,6% (77/109)<sup>(27)</sup> nos pacientes que foram a óbito, 31% (50/161)<sup>(26)</sup> e 24,7% (22/116)<sup>(27)</sup> nos que sobreviveram e 63% (33/52) nos pacientes mais críticos<sup>(28)</sup>; e dor precordial, expressa em 49% (55/113) dos pacientes falecidos e 30% (48/161) dos que sobreviveram<sup>(26)</sup>. Sintomas já foram inferidos pelas autoridades mundiais como altamente relacionados à doença<sup>(32-33)</sup>.

Nestes estudos observacionais, os dados sobre a incidência de LRA em pacientes internados por COVID-19 podem ser apontados como inconsistentes, variando de 0% (0/116), como retratado por Wang *et al.*<sup>(21)</sup> a 29% (15/52), como descrito por Yang *et al.*<sup>(28)</sup>, em pacientes graves.

Ademais, Cheng *et al.*<sup>(19)</sup>, em seu estudo sobre a associação de disfunção renal e COVID-19, revela que por mais que a incidência de LRA em seu estudo tenha sido de 5,1%, a prevalência de SCr elevada, assim como nitrogênio ureico sanguíneo e baixa filtração glomerular (menor que 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) foram de 14,4%, 13,1% e 13,1%. Evidenciaram-se 101 pacientes com aumento da SCr em 701 casos de COVID-19<sup>(19)</sup>. Porém, embora a SCr estivesse elevada, boa parte estava dentro do padrão de normalidade e/ou nem todas atenderam aos pré-requisitos definidos para o diagnóstico de LRA. A definição padrão utilizada de LRA em adultos, nos estudos, foi embasada no *Clinical Practice Guideline*

for *Acute Kidney Injury* (KDIGO), que considera aumento na SCR  $\geq 26 \mu\text{mol/L}$  (0,3 mg/dL) dentro de 48 horas ou aumento na SCR  $> 1,5$  vezes, no valor base, considerando os 7 dias anteriores, ou volume de urina  $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ , por mais de 6 horas<sup>(34)</sup>.

Da mesma forma, outros parâmetros renais foram avaliados nestes e nos demais estudos, a fim de averiguar outros indicadores renais para rastrear possíveis comprometimentos renais nos pacientes com COVID-19. Alguns estudos demonstraram que a proteinúria foi um achado comum nos infectados pelo vírus. Os dados de Chen *et al.*<sup>(26)</sup> evidenciaram com uma alta incidência, 60% (100/166) em todos os pacientes, 86% (42/49) naqueles que faleceram e 50% (58/117) entre os que obtiveram cura<sup>(26)</sup>. A hematúria também foi rastreada em alguns estudos desta revisão, destacando-se os achados de Chen *et al.*<sup>(26)</sup> que exibiram presença de 83% (40/49) deste sinal clínico no grupo de óbito<sup>(26)</sup>. Muitas evidências científicas confirmam a comum prevalência de proteinúria e hematúria nos pacientes com COVID-19<sup>(18-19,21,26,35)</sup>. Inclusive, Pan *et al.*<sup>(20)</sup> afirmam que os podócitos são particularmente vulneráveis a ataques virais e bacterianos, e a lesão de podócitos induz facilmente a proteinúria intensa<sup>(20,36)</sup>.

Ressalta-se que o estudo de Deng *et al.*<sup>(27)</sup> tem a LRA como uma das complicações significativamente mais comuns nos pacientes que morreram de COVID-19<sup>(27)</sup>. Cheng *et al.*<sup>(19)</sup> classificam a elevação de SCR basal com taxa de risco de morte em 2,10 (1,36-3,26), nitrogênio ureico basal elevado em 3,97 (2,57-6,14), LRA estágio 3 em 4,38 (2,31-8,31), proteinúria acima do nível dois com taxa de risco em 4,84 (2,00-11,70) e hematúria acima do nível em 5,56 (2,58- 12,01), caracterizando-os como fatores de risco independentes para morte hospitalar<sup>(27)</sup>. Compactam com estudos que já expõem as disfunções renais como preditores de morte por COVID-19 em até cinco vezes mais chances de óbito<sup>(17,26-27,33)</sup>.

O possível mecanismo da disfunção renal ou LRA em pacientes com COVID-19 ainda não está claro, como já discutido. Todavia, especula-se que esteja relacionada a três principais mecanismos, apesar da necessidade de mais estudos para suas respectivas confirmações.

O primeiro mecanismo refere-se ao ataque direto do vírus. Conforme já explicado, a SARS-CoV-2 frequentemente entra na célula através da ligação ao receptor ACE2<sup>(20,29,31,37)</sup>, e já se evidenciou relativa alta expressão desse receptor em células renais, sugerindo que essas células sejam um potencial alvo para SARS-CoV-2<sup>(18,20,29-31,37-38)</sup>.

Além do ataque direto ao rim, evidências demonstraram tendência ao dano renal imunomediado como causa de LRA e disfunção renal, sendo este o segundo possível mecanismo<sup>(11,13-14)</sup>. Por este meio, os mediadores pró-inflamatórios são produzidos em níveis excessivos, podendo levar comumente a inflamação pulmonar e insuficiência respiratória<sup>(11)</sup>, além de seu potencial efeito sistêmico poder estar envolvido na ocorrência e desenvolvimento de LRA e disfunção de múltiplos órgãos<sup>(11-14,20,28)</sup>. Em estudos sobre a SARS-CoV-2, a maioria das células que expressam as proteínas ACE2 e a SARS-CoV-2 foram reativas contra o Fator de Transformação do Crescimento Beta (TGF  $\beta$ 1), Fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF  $\alpha$ ), IL 1 $\beta$  e IL 6<sup>(39)</sup>, sugerindo sua superprodução em pacientes infectados<sup>(11,39-42)</sup>.

Além disso, em um estudo retrospectivo de coorte multicêntrico, foi relatada elevação significativa do nível de IL-6 no grupo

sem sobrevivência de pacientes com COVID-19, em comparação com o das sobreviventes<sup>(15)</sup>. Assim, a resposta imune desregulada ou exacerbada pode induzir significativamente danos a outros tecidos propondo, desta forma, um importante mecanismo da COVID-19<sup>(11,39-44)</sup>.

Um dos achados bem difundidos em quatro dos cinco estudos observacionais analisados nesta revisão foi a detecção do aumento dos leucócitos e diminuição dos linfócitos nas amostras sanguíneas<sup>(19,26-28)</sup>. Alguns estudos mostram que as contagens de algumas células imunológicas são substancialmente reduzidas, mas seu *status* podem ser o de hiperativas<sup>(11,35)</sup>. Assim como discutido por Chen *et al.*<sup>(26)</sup> e Deng *et al.*<sup>(27)</sup>, esta superativação imunológica pode manifestar alta citotoxicidade dessa classe de células e ser responsável, em parte, pela lesão imune grave multiorgânica<sup>(11,26-27,35,41,43)</sup>.

Por fim, o terceiro e último possível mecanismo para lesão tecidual renal por COVID-19 pode se associar secundariamente a pacientes com COVID-19 em estado grave, através da susceptibilidade deste grupo à sepse e ao choque séptico, o que pode aumentar a ocorrência ou agravamento da LRA relacionada à sepse por inflamação excessiva, apoptose e estresse mitocondrial<sup>(45-46)</sup>, além de facilmente cursarem com hipovolemia, aumentando a hipoperfusão dos rins e LRA. Ressalta-se, também, a terapia hospitalar, que pode provavelmente causar LRA relacionada à farmacoterapia<sup>(45)</sup>.

### Limitações do estudo

A principal limitação encontrada nesta revisão foi a escassez de artigos que respondessem à questão norteadora do estudo, considerada razoável diante da singularidade e originalidade da situação vigente e do tempo restrito para a realização de pesquisas sobre o assunto.

### Contribuições para a área de enfermagem, saúde ou política pública

Os resultados desta investigação evidenciaram a necessidade de incessantes novas pesquisas sobre a COVID-19, principalmente mediante ao momento crítico pandêmico vigente, especialmente na temática tangente ao desta doença no sistema renal a curto, médio e longo prazo, a fim de contemplar as boas práticas para estes pacientes. No entanto, apesar da especificidade do tema, está é uma das raras e mais completas revisões sobre o assunto na atualidade, fornecendo percepções valiosas para a compreensão da LRA e disfunção renal em pacientes com COVID-19. Apresentam-se, principalmente, os aspectos patogênicos e manifestações clínicas referentes aos pacientes internados em estado grave e aos que evoluíram a óbito, com fundamentação nas últimas evidências científicas publicadas. Apropriar-se das informações desta revisão auxiliará o enfermeiro e os demais profissionais da área da saúde a atentar-se para identificar potenciais riscos renais aos acometidos com COVID-19, reconhecer prioridades e potencialidades clínicas e subsidiar um cuidado seguro.

Os dados desta revisão podem corroborar o futuro acompanhamento das funções renais desses pacientes em potenciais protocolos posteriores, podendo melhorar efetivamente a taxa

de sucesso do tratamento da COVID-19, principalmente nos pacientes com alto risco de morte, contribuindo para o incessante combate a esta terrível doença. A LRA e as disfunções renais não podem ser ignoradas na atenção e prática clínica da COVID-19.

## CONCLUSÃO

Os estudos apresentaram níveis de evidências relevantes, com abordagem experimental para o mecanismo de infecção intracelular da SARS-CoV-2, destacando os efeitos citopáticos do vírus nas células renais, sugerindo LRA e danos no rim e na função renal. Os estudos observacionais, com dados sobre a incidência de LRA em pacientes internados por COVID-19, deram-se como

inconsistentes, variando de 0% a até 29%. No entanto, verifica-se que a ocorrência de LRA, juntamente com a análise de outros parâmetros renais, revela-se como uma importante complicação clínica e está associada ao aumento da mortalidade e morbidade nesses pacientes.

Dessa forma, esta revisão concretiza a necessidade da formulação de novas pesquisas que possam aludir a atenção renal ao paciente com COVID-19.

## FOMENTO

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq.

## REFERÊNCIAS

1. Lana R M, Coelho FC, Gomes MFC, Cruz OG, Bastos LS, Villela DAM, et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. *Cad Saúde Pública*. 2020;36(3):e00019620. doi: 10.1590/0102-311x00019620
2. Xu J, Zhao S, Teng T, Abdalla AE, Zhu W, Xie L, et al. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *Viruses*. 2020;12(2):244. doi: 10.3390/v12020244
3. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020;92:548–51. doi: 10.1002/jmv.25722
4. Fan Y, Zhao K, Shi Z-L, Zhou P. Bat Coronaviruses in China. *Viruses* [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 11];11(3):210. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6466186/>
5. Cheng VCC, Lau SKP, Woo PCY, Yuen KY. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2007 [cited 2020 Apr 11];20(4):660–94. Available From: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2176051/>
6. Bastos L. OPAS/OMS Brasil - Folha Informativa – COVID-19 (Doença Causada Pelo Novo Coronavírus) | OPAS/OMS. [Internet]. 2020. Pan American Health Organization/World Health Organization. [cited 2020 Apr 11]. Available from: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875)
7. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cited 2020 Apr 11]. Available From: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 11];395(10223):497–506. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/abstract)
9. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 11];323(11):1061–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
10. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS, Zaki R, Tan Z, Bibi S, Baghbanzadeh M, Aghamohammadi N, Zhang W7, Haque U. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *Int J Epidemiology* [internet]. 2020 [cited 2020 Apr 11];dya033. Available from: <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa033>
11. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the experience of clinical immunologists from China. *Clin Immunol Orlando Fla* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 11];214: 10839. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102614/>
12. Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *J Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2019 [cited 2020 Apr 11];33(4):869–89. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891552019300571?via%3Dihub>
13. Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic syndromes: an update. *Blood Rev* [Internet]. 2014 [cited 2020 Apr 11];28(4):135–42. Available From: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X14000289>
14. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 11];395(10229):1033–4. Available From: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30628-0/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30628-0/abstract)
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 11];395(10229):1054–62. Available From: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/abstract)

16. Bernardes J. Covid-19 tem possível associação com inflamação renal, apontam estudos. J USP [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 11]. Available From: <https://jornal.usp.br/ciencias/ciencias-da-saude/covid-19-tem-possivel-associacao-com-inflamacao-renal-apontam-estudos/>
17. Strabelli TMV, Uip DE. COVID-19 and the Heart. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 11]. doi: 10.36660/abc.20200209
18. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. medRxiv [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 12];2020.02.08.20021212. Available From: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.08.20021212v2>
19. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, Li J, Yao Y, Ge S, Xu G. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int [Internet]. 2020 [Cited 2020 Apr 12];97(5):829-838. Available From: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30255-6/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30255-6/fulltext)
20. Xu D, Zhang H, Gong H, Chen J, Ye J, Meng T, et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the Covid-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. Intensive Care Med [internet]. 2020 [cited 2020 Apr 12]. Available From: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06026-1#citeas>
21. Wang L, Li X, Chen H, Yan S, Li D, Li Y, et al. Coronavirus Disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116 hospitalized patients from Wuhan, China. Am J Nephrol [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 12];1-6. Available From: <https://www.karger.com/Article/FullText/507471>
22. Beyea SC, Nicoll LH. Writing an integrative review. AORN J [Internet]. 1998 [cited 2020 Apr 12];67(4):877-80. Available From: <https://aornjournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/S0001-2092%2806%2962653-7>
23. Whittemore R, Knafk K. The integrative review: updated methodology. J Adv Nurs [Internet]. 2005 [cited 2020 Apr 13];52(5):546-53. Available from: [http://users.php.ufl.edu/rbauer/EBPP/whittemore\\_knafk\\_05.pdf](http://users.php.ufl.edu/rbauer/EBPP/whittemore_knafk_05.pdf)
24. Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. Rev Latino-Am Enfermagem [Internet]. 2007 [cited 2020 Apr 13];15(3):508-11. doi: 10.1590/S0104-11692007000300023
25. Melnyk B, Fineout-Overholt E. Evidence based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins 2005. 3-24p.
26. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 12];368m1091. Available From: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1091>
27. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang Y-Y, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. Chin Med J (Engl). 2020;133(11):1261-7 doi: 10.1097/CM9.0000000000000824
28. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med [Internet] 2020[cited 2020 Apr 12];S2213-2600(20)30079-5. Available From: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30079-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/fulltext)
29. Fan C, Li K, Ding Y, Lu WL, Wang J. ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection. medRxiv [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 12]. Available From: <http://medrxiv.org/content/early/2020/02/13/2020.02.12.20022418.abstract>
30. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 12];46(4):586-90. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-020-05985-9>.
31. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. bioRxiv [Internet]. 2020[cited 2020 Apr 12];2020.01.26.919985. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/04/09/2020.01.26.919985.abstract>
32. World Health Organization – WHO. Coronavirus [Internet]. 2020[cited 2020 Apr 14]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
33. Ministério da Saúde (BR). Coronavírus: saiba o que é, como tratar, se prevenir e últimas notícias [Internet]. 2020[cited 14 de abril de 2020]. Available From: <https://www.saude.gov.br/o-ministro/746-saude-de-a-a-z/46490-novo-coronavirus-o-que-e-causas-sintomas-tratamento-e-prevencao-3>
34. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. Nephron Clin Pract [Internet]. 2012 [cited 2020 Apr 14];120(4):c179-84. Available From: <https://www.karger.com/Article/FullText/339789>
35. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 14];8(4):420-2. Available From: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30076-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30076-X/abstract)
36. Jefferson J, Nelson P, Najafian B, Shankland S, Podocyte Disorders: Core Curriculum 2011. Am J Kidney Dis [Internet]. 2011 [cited 2020 Apr 14];58(4):666-77. Available From: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(11\)01071-7/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(11)01071-7/fulltext)
37. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. bioRxiv [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 14];2020.02.03.931766. Available From: <http://biorxiv.org/content/early/2020/02/04/2020.02.03.931766.abstract>
38. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 14];395(10223):514-23. Available From: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30154-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30154-9/abstract)



39. He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol* [Internet]. 2006[cited 2020 Apr 14];210(3):288–97. Available From: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/path.2067>
  40. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846–8. Available From: 10.1007/s00134-020-06028-z
  41. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 14];395(10223):507–13. Available From: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/abstract)
  42. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Medicine*[Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 14]. Available From: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
  43. Sheng W-H, Chiang B-L, Chang S-C, Ho H-N, Wang J-T, Chen Y-C, et al. Clinical manifestations and inflammatory cytokine responses in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Formos Med Assoc* [Internet]. 2005 [cited 2020 Apr 14];104(10):715–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16385373/>
  44. Ward SE, Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, Chen J, Hinek A, et al. Dynamic changes in clinical features and cytokine/chemokine responses in SARS patients treated with interferon alfacon-1 plus corticosteroids. *Antivir Ther* [Internet]. 2005 [cited 2020 Apr 14];10(2):263–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15865221/>
  45. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):816–28. doi: 10.1007/s00134-017-4755-7
  46. Rather A, Kasana B. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JMS SKIMS* [Internet]. 2015 [cited 2020 Apr 14];18(2):162-4. Available From: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>
-