

COVID-19 E LESÃO RENAL: UMA REVISÃO DA LITERATURA

COVID-19 AND KIDNEY INJURY: A LITERATURE REVIEW

Daniel Jonatan de Aguiar Almeida¹, Gabriel Vogeley Barros¹, Paulo Almeida de Carvalho Júnior¹, Rebeca Martins de Paula da Mota Silveira¹, Antonio Cesar Marques da Costa Cruz²

¹Estudante de Medicina da Faculdade de Medicina de Olinda-FMO e Membro da Liga Acadêmica de Urologia de Pernambuco-LAUP; ²Professor da Faculdade de Medicina de Olinda-FMO e Orientador da Liga Acadêmica de Urologia de Pernambuco-LAUP

RESUMO

Introdução: A lesão renal na COVID-19 ainda não está totalmente elucidada, mas sabe-se que ela é diversa e multifatorial. Os estudos realizados apontam a prevalência de alguns fatores de risco associados a uma maior propensão para o desenvolvimento da lesão renal. Além disso, tem sido discutida nesse cenário a importância da avaliação e detecção precoce da lesão renal, o que auxiliaria na predição de prognóstico e, ainda, no desfecho clínico durante o tratamento da infecção pelo vírus. **OBJETIVO:** Discutir a relação entre o desenvolvimento da lesão renal em pacientes que foram infectados pelo vírus da COVID-19. **Materiais e métodos:** O presente estudo trata de uma revisão da literatura. Os dados apresentados provêm de artigos científicos publicados entre dezembro de 2019 e setembro de 2020. A busca de artigos científicos foi realizada nos bancos de dados SCIELO e PUBMED. **Resultados e discussão:** Sabe-se que vários são os fatores envolvidos na relação entre COVID-19 e lesão renal, desde danos diretos causados pelo vírus até mecanismos inespecíficos que desencadeiam uma série de prejuízos à saúde. Além disso, quando associada a fatores de risco como idade avançada e hipertensão, a infecção pelo coronavírus pode ocasionar complicações renais e aumento da mortalidade. Desse modo, mostra-se essencial o desenvolvimento de mecanismos para realização de uma investigação minuciosa do estresse renal causado pelo vírus com o intuito de auxiliar no diagnóstico precoce e na prevenção de quadros mais graves. Ainda assim, a recuperação da função renal é difícil e precisa de um acompanhamento com especialista para monitoramento da sua evolução. **Conclusão:** Por mais que diversos artigos tenham sido publicados, ainda se faz necessário o desenvolvimento de estudos que determinem com segurança os mecanismos fisiopatológicos, a detecção precoce da lesão renal e o seu manejo específico.

Palavras-chave: COVID-19; Lesão renal aguda; Fisiopatologia; Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Although the kidney injury associated with COVID-19 is not yet fully elucidated, it is recognized as a complex and multifactorial condition. Studies indicate that the prevalence of associated risk factors increases the propensity for kidney injury. Additionally, the early assessment and detection of kidney injury have been emphasized as crucial for predicting prognosis and clinical outcomes during the COVID-19 treatment. **Objective:** Discuss the association between kidney injury and COVID-19 infection, highlighting potential risk factors and clinical implications. **Materials and methods:** This literature review obtained data from studies published in the Scielo and PubMed databases between December 2019 and September 2020. **Results and discussion:** Multiple factors contribute to kidney injury in COVID-19, ranging from direct viral damage to nonspecific mechanisms that hinder overall health. Furthermore, preexisting conditions, such as advanced age and hypertension, have been associated with a higher risk of kidney complications and increased mortality. Therefore, a thorough investigation of the kidney stress induced by the virus (SARS-CoV-2) is essential to enable early diagnosis and prevent severe outcomes. Nevertheless, kidney function recovery remains challenging and requires specialized medical follow-up. **Conclusion:** Despite the growing evidence on the theme, further studies are needed to elucidate the pathophysiological mechanisms underlying COVID-19-related kidney injury, improve early detection strategies, and establish management protocols.

Key words: COVID-19; Acute kidney injury; Pathophysiology; Mortality.

INTRODUÇÃO

A lesão renal na COVID-19 ainda não está totalmente elucidada. Contudo, sabe-se que ela é diversa e multifatorial, causada por mecanismos específicos e inespecíficos, com sinergismo do efeito citopático direto do vírus e dano indireto por citocinas advindas da resposta inflamatória sistêmica do paciente com COVID-19.^{2,3,7,6}

Os estudos realizados apontaram a prevalência de alguns fatores de risco associados a maior propensão para o desenvolvimento da lesão renal nos pacientes infectados. Esses estudos destacaram principalmente as condições crônicas como doenças metabólicas e cardiovasculares.^{1,2,8,10}

Somado a isso, outro tópico de extrema importância foi a avaliação e detecção precoce da lesão renal em um paciente infectado pela COVID-19, uma vez que pacientes que apresentam essa alteração prematura tendem a suceder com maior risco de desfechos graves e de mortalidade, além de relacionar-se com menor chance de recuperação da função renal.^{4,5,9}

O desfecho clínico durante o tratamento da infecção pelo vírus é um aspecto que ainda não foi, de fato, elucidado, havendo recuperação de função em alguns casos. Entretanto, não são todos que possuem essa possibilidade de recuperação, pois o paciente com comorbidades apresenta maior predisposição para o dano renal, em função do rim já prejudicado pela doença de base.^{3,7}

Desse modo, além da própria lesão renal aguda (LRA) durante a infecção por SARS-CoV-2 demonstrar alto índice de mortalidade em UTI, algumas outras condições, como presença de proteinúria e hematúria, também estão relacionadas ao aumento da taxa de mortalidade entre esses pacientes.^{2,3,4,7}

Assim, esse estudo torna-se importante no sentido de reforçar o conhecimento e acrescentar novas opiniões acerca da relação entre a lesão renal e a infecção por COVID-19, sua fisiopatologia, fatores de risco, marcadores renais, recuperação e mortalidade.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata de uma revisão

da literatura. Os dados apresentados provêm de artigos científicos publicados entre dezembro de 2019 e setembro de 2020.

A busca de artigos científicos foi realizada nos bancos de dados SCIELO e PUBMED. Para a pesquisa nos referidos bancos de dados, foram estabelecidos os seguintes descritores: Kidney, Injury, COVID-19, Pathophysiology e Mortality. Em seguida, procedeu-se a leitura dos resumos desses artigos e foram selecionados aqueles que atenderam os limites assim definidos: publicados e disponíveis on-line, em inglês e português.

Nessa perspectiva, emergiram cinco núcleos temáticos: fisiopatologia da lesão renal, fatores de risco associados, marcadores de estresse renal, recuperação da função renal e relação com o aumento da mortalidade. Dentre os 292 artigos encontrados na pesquisa inicial, 10 foram selecionados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fisiopatologia da lesão renal

Embora a lesão renal na COVID-19 ainda não esteja inteiramente aclarada, sabe-se que ela é diversa e multifatorial. Até o momento, foi elucidado que a lesão é baseada em mecanismos específicos e inespecíficos, com sinergismo do efeito citopático direto do vírus nos glomérulos e túbulos renais e dano indireto por citocinas advindas da resposta inflamatória sistêmica do paciente com COVID-19.^{2,3}

O mecanismo de infecção intracelular da SARS-CoV-2, apesar de não ter sido completamente esclarecido nos estudos já realizados, mostra que a ACE2 (angiotensin converting enzyme) é um dos principais receptores que mediam a entrada do patógeno nas células humanas. Assim como na infecção causada pela SARS-CoV, uma proteína denominada *Spike* (S), presente na SARS-CoV-2, liga-se à proteína transmembrana ACE2 da superfície da célula hospedeira, possibilitando que a proteína S seja ativada e clivada. Isso faz com que o vírus libere alguns peptídeos de fusão para se acoplarem à membrana celular — mecanismo central na determinação do tropismo tecidual — e, assim, o vírus consegue adentrar a célula. Tendo isso em vista, foi identificado, em estudos de pacientes com COVID-19 e insuficiência renal aguda, por meio de dados de sequenciamento de RNA, que a expressão de ACE2 no rim

foi quase 100 vezes maior do que no pulmão. Além disso, a afinidade do SARS-CoV-2 para receptores ACE2 é de 10 a 20 vezes maior do que do SARS-CoV. Portanto, o SARS-CoV-2 pode entrar nas células tubulares renais ligando-se ao ACE2, que induz citotoxicidade e leva à função renal anormal.^{3,7}

Há evidências de que pacientes com COVID-19 grave têm níveis elevados de citocinas inflamatórias, principalmente aqueles admitidos na UTI. Nessa tempestade de citocinas, que é evidenciada pelos níveis significativamente mais elevados de diversos fatores inflamatórios, a pretensão do organismo é debelar o vírus, atacando as células infectadas. Todavia, o sistema imunológico não consegue ser efetivo nessa distinção e danifica tecidos saudáveis em vez de apenas aqueles infectados pelo SARS-CoV-2. No rim, essas citocinas podem participar do processo de dano renal interagindo com células residentes nesse órgão e induzindo disfunção endotelial e tubular.^{2,3,6}

Fatores de risco associados à lesão renal

Os fatores de risco para LRA em pacientes infectados pelo novo coronavírus incluíram, principalmente, idade avançada, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, hipertensão, raça negra e a necessidade de ventilação e medicamentos vasopressores.^{1,2,8}

Foi demonstrado que a LRA ocorre com frequência entre pacientes com COVID-19. Isso ocorre precocemente e em associação temporal com a falha respiratória e está associado a um mau prognóstico do quadro clínico.^{1,10}

Marcadores de estresse renal

Os estudos relacionam a lesão renal à infecção por COVID-19. Portanto, determinar o risco de desenvolver insuficiência renal aguda em pacientes infectados é um passo muito importante para o prognóstico e para uma melhor resolução do caso, pois artigos apontam que o estabelecimento de lesão renal nesse contexto é um fator de mau prognóstico ao paciente.^{5,9}

A avaliação da insuficiência renal aguda ainda é baseada no valor da creatinina sérica e na produção de urina, porém esses indicadores representam o dano renal já estabelecido. Por isso, novos marcadores têm recebido

maior atenção; são eles: o TIMP-2 (inibidor de tecido de metaloproteinase 2) e o IGFBP7 (proteína 7 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina). Esses marcadores são os únicos testes aprovados pela Food and Drugs Administration (FDA) e representam o estresse/dano tubular, conseguindo-se, assim, prever a LRA^{4,5}. i

Recuperação da função renal

De acordo com o que foi visto nos estudos, a maioria dos pacientes graves de COVID-19 pode desenvolver alguma lesão renal, inclusive evoluindo para insuficiência renal em determinadas situações.^{3,7}

Os estudos ainda são escassos no que diz respeito ao desfecho clínico e manejo do paciente com LRA em decorrência da COVID-19. Dito isso, o que se tem disponível e é mais relatado no tratamento é a terapia de substituição renal, na qual alguns pacientes obtêm melhor evolução do caso, podendo reverter parte da injúria causada pelo vírus e pela resposta inflamatória. Entretanto, mesmo com casos responsivos a essa modalidade terapêutica, a taxa de mortalidade é muito elevada nos que estão realizando esse tipo de terapia, e a determinação da porcentagem de recuperação da função renal ainda é um aspecto obscuro.^{3,7}

Destaca-se nos trabalhos que, após o período crítico da infecção e da lesão renal, é de extrema importância um acompanhamento com um nefrologista para monitorar o quadro, bem como para que o paciente não evolua para uma nova lesão renal.⁷

Aumento da mortalidade em pacientes com lesão renal

Estudos já mostram que a presença de comorbidades tem sido associada a uma maior taxa de mortalidade nos pacientes infectados por COVID-19. Dentre elas, pode-se citar a doença renal.^{7,4}

Além da própria LRA durante a infecção por SARS-CoV-2 demonstrar alto índice de mortalidade em UTI, outras condições também estão relacionadas ao aumento desse índice.²

A LRA em estágio 2 ou superior, a presença de proteinúria e hematúria e medidas séricas elevadas de creatinina basal e ureia são

fatores associados a uma alta taxa de mortalidade em doentes renais infectados por COVID-19.³

CONCLUSÃO

Pela discussão analisada até aqui, percebeu-se que, apesar de serem vários os mecanismos de defesa que o corpo de um paciente com lesão renal utiliza para vencer a infecção pela COVID-19, o prognóstico não é favorável se há fatores de risco associados, porquanto o índice de recuperação reduz e as taxas de complicações e mortalidade aumentam nesses pacientes.

Logo, mesmo com as informações e conhecimento já adquiridos, é de suma importância que estudos e análises sejam realizados de forma sistematizada para o desenvolvimento de ferramentas de detecção precoce da lesão renal. Da mesma forma, o estabelecimento de um protocolo que permita o manejo direcionado aos pacientes com essa lesão poderá mitigar suas sequelas, além de diminuir as taxas de complicações e mortalidade associadas.

REFERÊNCIAS

- Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International* 2020; 98(1): 209-18.
- Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine* 2020;46(7), 1339-48.
- Adapa S, Chenna A, Balla M, Merugu GP, Koduri NM, Daggubati SR, et al. COVID-19 Pandemic Causing Acute Kidney Injury and Impact on Patients With Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation. *Journal of Clinical Medicine Research* 2020;12(6), 352-61.
- Poch M, Garrido-baserba M, Corominas L, Perelló-moragues A, Monclús H. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients. *Pharmacological Research* 2020; 161:105107.
- Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, Gesualdo L, Stallone G, Ronco C, et al. Acute kidney injury in SARS- CoV-2 infected patients. *Critical Care* 2020;24(1), 20-2.
- Farouk SS, Fiaccadori E, Cravedi P, Campbell KN. COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. *Journal of Nephrology* 2020; 33(6):1213-8. doi: 10.1007/s40620-020-00789-y.
- Staico MF, Zaffanello M, Di Pietro G, Fanos V, Marcialis, MA. The kidney in COVID-19: protagonist or figurant? *Panminerva Medica* 2020;doi: 10.23736/S00310808.20.03965-8.
- 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.
- Soleimani M. Acute kidney injury in sars-cov-2 infection: Direct effect of virus on kidney proximal tubule cells. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(9).
- Joseph A, Zafrani L, Mabrouki A, Azoulay E, Darmon M. Acute kidney injury in patients with SARS-CoV-2 infection. *Annals of Intensive Care* 2020;10(1).