



CURSO DE MEDICINA

IAGO COSTA LIMA FIGUEIREDO

**A GRAVIDADE DA LESÃO RENAL AGUDA SECUNDÁRIA À INFECÇÃO
POR COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2023

Iago Costa Lima Figueiredo

**A GRAVIDADE DA LESÃO RENAL AGUDA SECUNDÁRIA À INFECÇÃO
POR COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana
de Medicina e Saúde Pública como requisito para
aprovação no quarto ano do curso de Medicina.

Orientadora: Fernanda Albuquerque da Silva

SAVADOR

2023

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente à professora Fernanda Albuquerque da Silva por ter sido minha orientadora e ao professor Juarez Dias, meu tutor de Metodologia da pesquisa durante todo o processo. A disponibilidade, contribuições e incentivo deles foram fundamentais para a realização desse trabalho. Aproveito também para agradecer aos professores que despertaram o interesse pelo tema.

Não poderia deixar de agradecer aos amigos e familiares que estiveram comigo nos momentos mais difíceis, quando achei que não seria capaz de passar por esse desafio.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A lesão renal aguda (LRA) se consolidou como uma possível complicação da infecção por COVID-19 e surgiu a necessidade de entender a fundo a sua fisiopatologia e a prevalência de cada um dos seus estágios nesse contexto para melhor compreender a sua gravidade e fatores de risco. **OBJETIVOS:** Entender a gravidade da LRA secundária à COVID-19, descrever as características demográficas e laboratoriais dos pacientes acometidos bem como analisar os possíveis desfechos dessa complicação. **MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão sistemática a partir de estudos observacionais publicados nas plataformas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PubMed, *The Cochrane Library*, *Excerpta Medica database* (EMBASE) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) entre abril de 2020 e abril de 2022 que levassem em consideração sexo, idade, cor da pele, nacionalidade, ano de publicação do estudo, creatinina sérica basal, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, obesidade e a evolução para cada um dos estágios de LRA e necessidade de terapia renal substitutiva. **RESULTADOS:** Após a busca bibliográfica e aplicação do protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), cinco estudos foram selecionados para passar pelo checklist Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE), todos pontuando acima de 85% dos critérios listados. Dessa forma a amostra com LRA somou 6710 pacientes. A variação da de LRA estágio 1 foi de 15% a 58%, estágio 2 de 13% a 51%, estágio 3 de 5% a 45,8% e a necessidade de terapia renal substitutiva de 9,8% a 35,4%. **CONCLUSÃO:** A LRA secundária à COVID-19 está associada a piores desfechos, contudo mais estudos são necessários para compreender as nuances da doença e sua relação com fatores de risco.

Palavras-chave: Lesão renal aguda, COVID-19, fatores de risco.

ABSTRACT

BACKGROUND: Acute kidney injury (AKI) has emerged as a potential complication of COVID-19 infection, and there is a need to thoroughly understand its pathophysiology and the prevalence of each of its stages in this context to better comprehend its severity and risk factors. **OBJECTIVES:** Understand the severity of AKI secondary to COVID-19, describe the demographic and laboratory characteristics of affected patients, and analyze the potential outcomes of this complication. **METHODS:** A systematic review was conducted using observational studies published on the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) via PubMed, The Cochrane Library, Excerpta Medica database (EMBASE), and Scientific Electronic Library Online (SciELO) between April 2020 and April 2022, considering sex, age, skin color, nationality, year of study publication, baseline serum creatinine, systemic arterial hypertension, diabetes *mellitus*, obesity, progression to each stage of AKI and the need for renal replacement therapy. **RESULTS:** After the literature search and the application of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) protocol, five studies were selected to undergo the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) checklist, all scoring above 85% of the listed criteria. Thus, the sample with AKI totaled 6710 patients. The variation in AKI stage 1 ranged from 15% to 58%, stage 2 from 13% to 51%, stage 3 from 5% to 45.8%, and the need for renal replacement therapy from 9.8% to 35.4%. **CONCLUSION:** AKI secondary to COVID-19 is associated with worse outcomes; however, more studies are needed to understand the nuances of the disease and its relationship with risk factors.

Keywords: Acute kidney injury, COVID-19, risk factors.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVOS	9
2.1. Geral	9
2.2. Específicos	9
3. REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1. Definição e fisiopatologia	10
3.2. Estratificação	11
3.3. Tratamento.....	11
3.4. Prognóstico.....	12
4. MÉTODOS	13
4.1. Desenho de estudo	13
4.2. Estratégia de busca	13
4.3. Critérios de inclusão.....	13
4.4. Critérios de exclusão	13
4.5. Processo de seleção dos artigos.....	13
4.6. Variáveis do estudo	14
4.6.1. Demográficas	14
4.6.2. Laboratoriais	14
4.6.3. Comorbidades	14
4.6.4. Evolução	14
4.7. Extração de dados	14
4.8. Avaliação de qualidade metodológica	14
4.9. Aspectos éticos.....	15
5. RESULTADOS	16
6. Discussão	23
7. Conclusão	26
REFERÊNCIAS	27

1. INTRODUÇÃO

No dia 7 de janeiro de 2020, autoridades chinesas confirmaram a identificação de uma nova variante de coronavírus, uma semana após a Organização Mundial da Saúde (OMS) ter sido alertada sobre os vários casos de pneumonia na cidade de Wuhan, China. Com a disseminação cada vez maior do patógeno, a partir de 11 de março de 2020, a OMS passou a considerar a COVID-19 uma pandemia¹.

Diante desse cenário, medidas protetivas precisaram ser tomadas com o intuito de conter a transmissão. Ainda assim, os sistemas de saúde ao redor do mundo foram levados além dos seus limites para atender a população acometida pelo vírus. Contudo, ainda que se soubesse que a maioria dos sintomas da doença atingem o aparelho respiratório, a apresentação clínica do COVID-19 é variável e intimamente relacionada à evolução do paciente². Sendo assim, surgiu a necessidade de entender mais a fundo a fisiopatologia da doença, de que forma ela atinge outros sistemas do corpo.

Desde antes da COVID-19 ser considerada uma pandemia, já se supunha que poderia levar ao desenvolvimento de uma Lesão Renal Aguda (LRA) em pelo menos 7% dos casos³. Hoje, já sabemos que a LRA é uma complicação comum da infecção pelo SARS-CoV-2, estando associada a uma maior mortalidade nos pacientes que a desenvolvem⁴ chegando a acometer 46% dos pacientes hospitalizados, dentre os quais 14.3% precisaram de terapia renal substitutiva⁵.

A LRA corresponde a uma redução súbita e, normalmente, reversível da função renal. Em valores séricos, os critérios são o aumento da creatinina em 0.3mg/dL ou mais em 48 horas; ou aumento da creatinina em 1.5 vezes os valores de referência ao longo de 7 dias; ou o volume de urina inferior a 0.5mL/kg/h em 6 horas⁶. Tradicionalmente, a etiologia da LRA pode ser dividida em três categorias: Pré-renal, renal e pós-renal. As causas pré-renais estão associadas a uma hipoperfusão, seja ela sistêmica ou seletiva aos rins. As renais acometem o glomérulo ou túbulos. Por fim, as pós-renais englobam principalmente as causas obstrutivas, que interferem na pressão de filtração⁷. Tendo isso em vista e entendendo a fisiopatologia da LRA associada a COVID, que envolve lesão endotelial e ativação de cascatas de coagulação, com formação de

trombos que provocam necrose tubular, podemos afirmar que se trata de uma lesão intra-renal, ou necrose tubular aguda.⁴

Sabendo-se então do quanto é comum a LRA em pacientes com COVID-19, especialmente em pacientes hospitalizados, e como este é um fator de gravidade⁸, convém explorar parâmetros que definem esse tipo de lesão e se estabelecem uma relação de causalidade com a gravidade do quadro. Propondo, então, um trabalho de investigação da literatura que descreve esse tipo de caso, analisando os seus níveis de creatinina, ureia e potássio séricos buscando evidenciar a relação com o prognóstico, seja ele a cura, indicação de terapia renal substitutiva (TRS) ou para evolução para desfecho óbito através de dados coletados em bases de dados. A proposta é trazer para a população um benefício indireto, de forma que a comunidade científica tenha mais respaldo técnico para tratar futuros pacientes que se encaixem nessa descrição.

2. OBJETVOS

2.1.GERAL

Analisar a gravidade da LRA secundária à COVID-19.

2.2.ESPECÍFICOS

- 2.2.1. Descrever as características demográficas dos pacientes;
- 2.2.2. Analisar as características laboratoriais (creatinina sérica e débito urinário);
- 2.2.3. Analisar a evolução (cura, cura com necessidade de TRS e óbito).

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. DEFINIÇÃO E FISIOPATOLOGIA

A lesão renal aguda corresponde a um conjunto de condições que alteram a função e estrutura renal. O aumento na creatinina sérica (CrS) em 50% ao longo de sete dias dos valores basais ou o aumento dela em 0.3 mg/dl ao longo de dois dias ou volume urinário inferior a 0.5 mL/kg/hora indicam uma LRA. De modo que ela pode ter diversas etiologias, mas sempre provoca uma alteração na funcionalidade e/ou estrutura renal reduzindo as funções dos rins, que se apresentarão clinicamente como a oligúria, resultado da diminuição da taxa de filtração glomerular (TGF), aumento na CrS e proteinúria ⁶.

Esse tipo de lesão, quando associada à COVID-19 é reconhecida como uma complicação da doença e fator de agravamento. Foram encontradas diferenças e similaridades entre os casos de LRA associada à COVID-19 e as não associadas, de forma que nos casos associados, a lesão tubular é comum, porém moderada, apesar da função renal reduzida. O papel mais crítico parece ser o da inflamação e infiltração local de células imunes, isto é, macrófagos, células T efetoras e neutrófilos polimorfonucleares. Nessa perspectiva, em resposta aos padrões moleculares associado ao dano (DAMP) e padrões moleculares associado ao patógeno (PAMP), citocinas são liberadas no pulmão, contribuindo, assim, com o recrutamento contínuo e células inflamatórias e consequente dano tecidual. Assim, a resposta inflamatória, clearance do patógeno e trombose são agravadas pelas armadilhas extracelulares dos neutrófilos ativados. A liberação de PAMP e DAMP na circulação contribui para o processo inflamatório nos rins, resposta imune e trombose imunomediada. Tanto quanto, a lesão endotelial e a formação de micro trombos também contribuem para o desenvolvimento da LRA, sendo a instabilidade hemodinâmica provável agravante na situação.⁴

A evidência da infiltração do Sars-cov-2 em tecido renal é corroborada pela presença proeminente de agregados de eritrócitos obstruindo o lúmen de capilares mesmo com a ausência de material fibrinóide, o que leva a lesões em túbulo proximal com perda da borda em escova, degeneração vacuolar não-isomérica e necrose. Foram encontradas ainda, agregados de partículas coronavírus-like com espinhos distintos no epitélio tubular e podócitos ⁹.

3.2. ESTRATIFICAÇÃO

Uma vez identificada a LRA, o paciente precisa ser corretamente estratificado de acordo com os critérios de severidade utilizando o critério de classificação do KDIGO. No caso do estágio 1, a CrS aumenta de 1.5 a 1.9 vezes os valores basais, ou sofre um aumento de 0.3 mg/dl ou há uma produção de urina abaixo de 0.5 ml/kg/h durante 6 a 12 horas. No estágio 2, a CrS varia de 2.0 a 2.9 vezes os valores basais ou há uma redução produção de urina abaixo de 0.5 ml/kg/h durante mais de 12 horas. No estágio 3, há um aumento na CrS de 3 vezes os valores basais ou um aumento igual ou superior a 4mg/dL ou um débito urinário inferior a 0.3ml/kg/h em um período igual ou maior do que 24 horas ou anúria por um período igual ou superior a 12 horas. A estratificação adequada é essencial, haja vista que complicações associadas à LRA são mais severas quanto mais alto o estágio da lesão⁶.

3.3. TRATAMENTO

Em face a uma LRA secundária à COVID-19, o tratamento consiste em evitar nefrotoxinas, monitorar a CrS e débito urinário e considerar monitorização hemodinâmica. Outra opção é ajustar o equilíbrio de fluidos de modo que o volume em excesso não leve a um edema pulmonar, e subsequente necessidade de suporte ventilatório, sobrecarga ventricular direita, congestão e subsequente LRA ou o seu agravo. Pacientes hipovolêmicos podem precisar de reposição volêmica, uma vez que essa condição pode também levar ao agravo da LRA. A escolha ou não da terapia renal substitutiva depende de fatores como mudanças hidroeletrólíticas que apresentem risco de vida e deve ser considerada especialmente em pacientes com sobrecarga de volume e nos com hipoxemia refratária.^{6,8}

A TRS no paciente com LRA secundária à COVID-19 tem as suas especificidades na técnica de aplicação haja vista a constante necessidade de adotar outras formas de suporte extracorpóreo como o aparelho de Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) e a terapia de remoção extracorpórea de citocinas. O acesso vascular preferencial é na veia jugular direita, principalmente por conta da possível necessidade de colocar o paciente na posição pronada para que a ventilação seja facilitada. Além disso, deve-se evitar conexão do circuito do ECMO com o de diálise. Outro objetivo terapêutico nos pacientes em diálise é a anticoagulação, que deve ser traçada de maneira individual para cada paciente, mas deve se manter em mente a sua importância tanto devido ao estado de hipercoagulabilidade que se observa na clínica da COVID-19 quanto para a anticoagulação no circuito extracorpóreo. Para os casos de TRS contínua, se recomenda o uso de anticoagulação regional com citrato, já que esse método

garante a durabilidade do circuito extracorpóreo bem como reduz o risco de sangramento. Em pacientes sem contraindicação, o uso de heparina de baixo peso molecular associado ao citrato garante uma maior durabilidade do circuito. A dose inicial deve ser de 3.5 mg/h associada ao fator anti-Xa entre 0.25 e 0.35 UI/ml^{6,8}.

A maioria dos pacientes irá recuperar função renal o suficiente para não precisar de TRS a longo prazo, ainda assim, cerca de 50% dos pacientes com LRA grave não terá perspectiva recuperação plena apesar dos cuidados adequados. A decisão de interromper a TRS deve levar em consideração uma série de fatores que incluem a recuperação da função renal até o ponto que é compatível com as necessidades do paciente, bem como o caso da terapia não apresentar mais resultados consistentes em relação aos objetivos do tratamento. Mantendo-se em vista que a avaliação dessa função renal com o paciente em diálise é dificultada por conta da flutuação dos valores séricos de solutos, dependendo do método adotado para a análise. Dessa forma, a verificação da função renal do paciente só pode ser realizada no período interdialítico, avaliando débito urinário, excreção urinária de creatinina, mudanças na CrS bem como o nitrogênio ureico no sangue. Um clearance de creatinina superior a 15 ml/min está associado com a cessação mais bem sucedida da interrupção da TRS. Ademais, o uso de diuréticos para melhorar a recuperação da função renal ou para diminuir a frequência ou duração da sessão de hemodiálise não está indicado por não apresentar benefício significativo na recuperação da LRA ou reduzir a necessidade de TRS apesar de aumentar o débito urinário⁶.

3.4. PROGNÓSTICO

A LRA se estabeleceu como uma sequela comum da infecção por COVID-19 com taxas variáveis entre os pacientes hospitalizados. Entre 20 e 25% dos pacientes críticos desenvolvem LRA dependente de TRS e como fatores de risco já estabelecidos tem-se maior índice de massa corporal, sexo masculino, raça não branca, diabetes *mellitus* e hipertensão. A necessidade de TRS está associada a uma maior taxa de mortalidade sendo que cerca de um terço desses pacientes ainda precisa realizar hemodiálise na alta e dentre esses cerca de 15% ainda precisa após 60 dias da admissão na unidade de terapia intensiva. Apesar de os efeitos adversos estarem associados a uma maior morbimortalidade, a curto prazo, o prognóstico é promissor uma vez que cerca de metade dos pacientes recupera a função renal em até 3 semanas^{10,11}.

4. MÉTODOS

4.1. DESENHO DE ESTUDO

Revisão Sistemática que consiste em uma pesquisa descritiva, abordagem quantitativa e método dedutivo classificado como secundário em relação à originalidade dos dados analisados.

4.2. ESTRATÉGIA DE BUSCA

O estudo foi feito a partir da análise de estudos observacionais e nos idiomas português e inglês. A busca foi feita através dos seguintes descritores pré-determinados segundo a estratégia PICO “*Acute Kidney Injury/Lesão Renal Aguda*”, “COVID-19”, “*Cure/Cura*”, “*Renal replacement therapy/Terapia renal substitutiva*” e “*Death/Morte*” e os operadores booleanos “*and/e*” e “*or/ou*”. A coleta de dados foi feita nas plataformas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)* via PubMed, *The Cochrane Library*, *Excerpta Medica database (EMBASE)* e *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*. O período de publicação dos artigos analisados será de abril de 2020 até abril de 2022.

4.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Estudos observacionais (caso-controle, transversais ou coortes).

4.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos estudos que analisem dados de pacientes com idade inferior a 18 anos, gestantes e pacientes sujeitos a transplante renal. Além de revisões, metanálise, *scoping review*, relatos de caso, séries de caso, comentários, trabalhos apresentados em Congressos, *letters* e correspondência.

4.5. PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS

Os artigos encontrados após a pesquisa, tiveram seus títulos e resumos lidos, sendo separados por critérios de inclusão, já aqueles que não se encaixaram em tais critérios, foram removidos. Com a inclusão e remoção de tais artigos, foi realizada a leitura completa dos artigos e a extração de dados. O processo ocorreu entre janeiro 2023 e junho 2023.

4.6.VARIÁVEIS DO ESTUDO

4.6.1. Demográficas

Sexo (masculino e feminino), idade (anos e faixa etária), cor da pele, nacionalidade e ano de publicação do estudo;

4.6.2. Laboratoriais

Método diagnóstico para COVID-19 (RT-PCR ou teste rápido de antígeno), creatinina sérica (adotando valor normal entre 0,6 e 1,3 mg/dL), potássio sérico (adotando valor normal entre 3,5 e 5 mmol/L) e débito urinário (valor normal acima de 0,5 ml/kg/h);

4.6.3. Comorbidades

Diabetes *mellitus*, Hipertensão arterial sistêmica e/ou obesidade;

4.6.4. Evolução

Cura, estágio da LRA, cura com necessidade de suporte de terapia renal substitutiva.

4.7.EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados dos estudos foram extraídos de maneira manual, armazenados em bancos de dados próprio e corresponderam aos autores, anos das publicações, revista na qual foram publicados, o tipo de estudo e os tamanhos de suas amostras, além dos métodos e critérios.

4.8.AVALIAÇÃO DE QUALIDADE METODOLÓGICA

O protocolo seguido foi o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)^{12,13}, assim, os instrumentos utilizados para avaliação da qualidade metodologia e risco de viés dos estudos escolhidos. No caso dos estudos observacionais, o checklist usado foi o Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)^{13,14}, nesse checklist há 22 itens passíveis de análise, sendo 18 deles comuns para qualquer tipo de estudo observacional e 4 deles com questões específicas de cada desenho metodológico, serão excluídas dessa revisão os artigos que não alcançarem 17 ou mais dos 22 critérios.

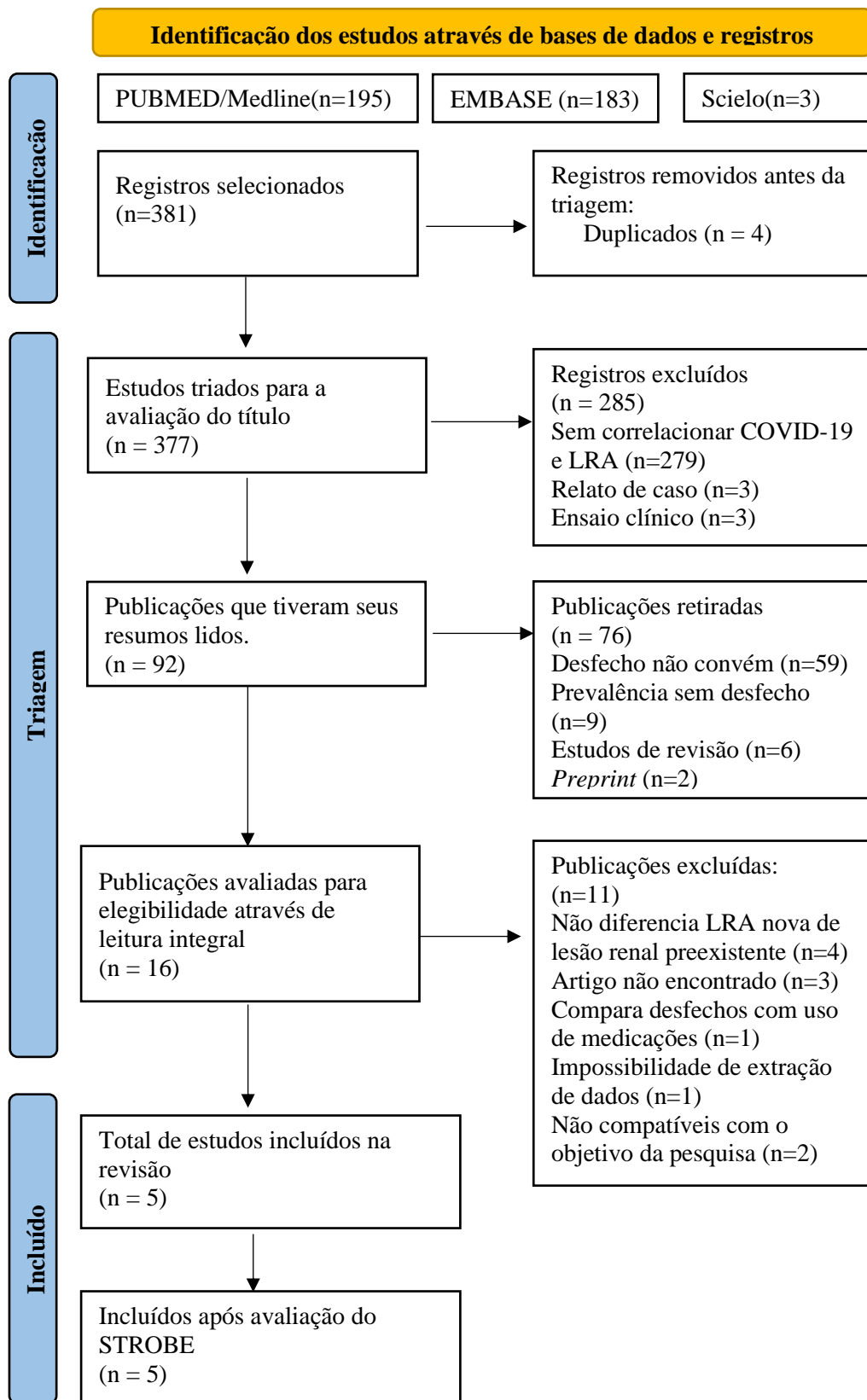
4.9.ASPECTOS ÉTICOS

Visto que a proposta de pesquisa é uma revisão sistemática, não foi necessária sua submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), uma vez que o estudo foi realizado com base em referências bibliográficas.

5. RESULTADOS

Seguindo o protocolo PRISMA^{12,13}, foram encontradas 381 publicações nas bases de dados PubMed/MEDLINE (n=195), EMBASE (N=185) e Scielo (n=3). Antes do processo de triagem, foram removidos 4 estudos duplicados, portanto, avaliados 377 inicialmente através leitura do título. Desses, foram excluídos 285 (75,5%), dos quais 279 não avaliaram a LRA no contexto da COVID-19, 6 não são estudos observacionais, sendo 3 relatos de caso e 3 ensaios clínicos. Dessa forma, 92 estudos tiveram seus resumos lidos, dos quais 76 (82,6%) foram excluídos após sua leitura. Destes, 59 foram excluídos por não contemplarem os desfechos a serem analisados, 9 publicações foram excluídas por se tratar de estudos de prevalência da LRA na COVID-19, mas sem fornecer a diferença entre cada um dos desfechos, 6 eram estudos de revisão e 2 *preprints*. Assim, 16 estudos foram lidos de maneira integral, dos quais 11 foram excluídos. 4 por não diferenciar no estudo a presença ou não de doença renal prévia, 3 artigos não foram encontrados. Em um dos artigos, o autor buscava por meio de um estudo observacional, estabelecer umnexo causal entre melhores prognósticos na LRA e o uso de medicamentos. 2 não eram compatíveis com o objetivo do presente estudo. Em um dos artigos, houve a impossibilidade de extração de dados (Fluxograma).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA 2020 dos estudos selecionados para revisão sistemática



Sendo assim, foram selecionados cinco estudos para uma avaliação qualitativa com base nos itens essenciais da iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE)^{14,15}. Foi definido como ponto de corte para a inclusão do estudo no presente trabalho uma pontuação que cumpra de pelo menos 85% dos critérios a serem avaliados. Após a avaliação, todos pontuaram acima do estabelecido. Bowe B et al.¹⁶, (2020) cumpriram 21.5 (98%) dos critérios, Cai Y et al.¹⁷, (2022), 21 (95%), Luther T et al.¹⁸, (2020), 19 (86%), Ng J et al.¹⁹, (2020) 22 (100%) e Schaubroeck H et al.²⁰, (2022), 22 (100%). Desse modo, nenhum estudo foi excluído após a avaliação qualitativa sendo, portanto, os cinco estudos incluídos para a presente revisão sistemática (Quadro 1).

Quadro 1 - Avaliação da qualidade dos estudos selecionados, com base nos itens essenciais da iniciativa *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)*¹³.

Tópico	Item	Bowe B et al. ¹⁶ , (2020)	Schaubroeck H et al. ²⁰ , (2022)	Luther T et al. ¹⁸ , (2020)	Cai Y et al. ¹⁷ , (2022)	Ng J et al. ¹⁹ , (2020)
Título e resumo	1	1	1	1	1	1
Introdução						
Contexto e justificativa	2	1	1	1	1	1
Objetivos	3	1	1	1	1	1
Métodos						
Desenho do estudo	4	1	1	1	1	1
Contexto	5	1	1	0	1	1
Participantes	6	1	1	½	1	1
Variáveis	7	1	1	1	1	1
Fonte de dados	8	1	1	½	1	1
Viés	9	½	1	1	1	1
Tamanho do estudo	10	1	1	1	1	1
Variáveis quantitativas	11	1	1	1	1	1
Métodos estatísticos	12	1	1	1	1	1
Resultados						
Participantes	13	1	1	1	1	1
Dados descritivos	14	1	1	1	1	1
Desfecho	15	1	1	1	1	1
Resultados principais	16	1	1	1	1	1
Outras análises	17	1	1	1	1	1
Discussão						
Resultados principais	18	1	1	1	1	1
Limitações	19	1	1	1	1	1
Interpretação	20	1	1	1	1	1
Generalização	21	1	1	0	0	1
Outras informações						
Financiamento	22	1	1	1	1	1
Total		21,5	22	19	21	22

1 = Item integralmente atendido pelo artigo

½ = Item parcialmente atendido pelo artigo

0 = Não ficou claro o cumprimento do item pelo artigo

Os estudos foram realizados nos Estados Unidos da América (EUA), China, Suécia e Bélgica.

Os tamanhos das amostras dos estudos variaram entre 48 e 3854. Todos os estudos utilizaram

como critério de definição de LRA as diretrizes da iniciativa KDIGO, seja com base na creatinina sérica, seja no débito urinário ou uma combinação das duas (Quadro 2).

Quadro 2. Características gerais dos artigos selecionados

Autor, Ano	País	Delineamento	Caracterização da amostra com LRA (%)	Período de inclusão no estudo	Definição de LRA
Bowe B et al. ¹⁶ , (2020)	EUA	Coorte retrospectiva	N=1655 (31,7%)	01/02/2020 e 23/07/2020	KDIGO Crs
Cai Y et al. ¹⁷ , (2022)	China	Coorte retrospectiva	N=48 (44,8%)	04/02/2020 e 16/04/2020	KDIGO Crs
Luther T et al. ¹⁸ , (2020)	Suécia	Coorte prospectivo	N=58 (100%)	13/03/2020 e 14/04/2020	KDIGO Crs ou KDIGO D.U.
Ng J et al. ¹⁹ , (2020)	EUA	Coorte retrospectiva	N=3854 (39,9%)	01/03/2020 e 27/04/2020	KDIGO Crs
Schaubroeck H et al. ²⁰ , (2022)	Bélgica	Coorte retrospectiva	N=1095 (85,1%)	01/02/2020 e 31/01/2021	KDIGO Crs, KDIGO D.U. ou combinação

EUA = Estados Unidos da América; KDIGO Crs = Critérios da iniciativa KDIGO que usam a creatinina sérica como parâmetro para definir a LRA; KDIGO D.U. = Critérios da iniciativa KDIGO que se usam o débito urinário como parâmetro para definir a LRA

A descrição das características da CrS em cada estágio da LRA bem como nos pacientes que necessitaram de TRS (Quadro 3). Nas publicações de Cai Y et al.¹⁸, (2022), Luther T et al.¹⁷, (2020) e Schaubroeck H et al.¹⁵, (2022), os pacientes submetidos à TRS também estão incluídos nos dados de LRA grau 3. Enquanto nas de Bowe B et al.¹⁴, (2020) e Ng J et al.¹⁹, (2020) não há esse tipo de intercessão entre os grupos. Ao total, foram incluídos 6710 pacientes no estudo, de modo que, 46,2% desenvolveram LRA estágio 1, 24,1% LRA estágio 2, e 16,2% LRA estágio 3. Além disso 14,1 dos pacientes precisou de TRS.

Quadro 3 – Descrição da LRA em cada um dos estudos

Autor, Ano	Amostra com LRA	LRA 1 n (%)	LRA 2 n (%)	LRA 3 n (%)	TRS n (%)
Bowe B et al. ¹⁶ , (2020)	n=1655	961 (58,0)	223 (13)	270 (16)	201 (12)
Cai Y et al. ¹⁷ , (2022)	n=48	17 (35,4)	9 (18,8)	22 (45,8)	17 (35,4)
Luther T et al. ¹⁸ , (2020)	n=58	9 (15)	29 (51)	13 (23)	9 (16)
Ng J et al. ¹⁹ , (2020)	n=3854	1644 (42,6)	840 (21,7)	732 (18,9)	638 (16,5)
Schaubroeck H et al. ²⁰ , (2022)	n=1095	472 (41,1)	522 (49,9)	52 (5)	107 (9,8)

LRA 1 = Lesão renal aguda estágio 1; LRA 2 = Lesão renal aguda estágio 2; LRA 3 = Lesão renal aguda estágio 3; TRS = Terapia renal substitutiva.

As variáveis demográficas, laboratoriais e comorbidades relevantes para a presente revisão encontradas nos estudos incluídos. Foi necessária a realização de conversão de unidades no caso dos estudos de Cai Y et al.¹⁷, (2022) e Luther T et al.¹⁸, (2020), foi necessário realizar conversão de unidades no nível de CrS de $\mu\text{mol/L}$ para mg/dL a fim de facilitar a interpretação (Quadro 4). Bowe B et al.¹⁶, (2020)

Quadro 4 – Variáveis demográficas, laboratoriais e comorbidades

	Bowe B et al.¹⁶, (2020)	Cai Y et al.¹⁷, (2022)	Luther T et al.¹⁸, (2020)	Ng J et al.¹⁹, (2020)	Schaubroeck H et al.²⁰, (2022)
Idade, mediana (IIQ)	72 (64-77)	73 (66 – 82)	N/A (56 – 67)	N/A	69 (60-77)
Sexo					
Masculino n (%)	1608 (97,2)	32 (66,6)	40 (68,9)	2381 (61,7)	744 (67,9)
Feminino n (%)	47 (2,8)	16 (33,3)	11 (18,9)	1473 (38,0)	351 (32,1)
Cor da pele					
Branca n (%)	691 (42)	N/A	58 (100)	1382 (35,8)	N/A
Preta n (%)	881 (53)	N/A	N/A	807 (20,9)	N/A
Outro n (%)	83 (5)	48 (100)	N/A	1665 (43,2)	N/A
CrS basal, mediana (IIQ), mg/dL	1,2 (1,0-1,5)	0.65 (0.61 – 0.81) / 0.81 (0,73 – 0.91)	N/A (0,78- 0,9)	N/A	0.85 (0.67 - 1.08)
DM n (%)	953(58)	12 (25)	16 (31)	1699 (44)	222 (27,1)
HAS n (%)	1416 (86,0)	36 (75,0)	28 (54,9)	2613 (67,7)	432 (48,5)
Obesidade n (%)	908 (55,0)	N/A	N/A	1329 (34,4)	N/A

IIQ = Intervalo interquartil; CrS = Creatinina; DM = Diabetes *mellitus*; HAS = Hipertensão arterial sistêmica;

Dentre as variáveis demográficas laboratoriais relevantes para o estudo demonstraram uma presença maior de pacientes já idosos, sendo a maior mediana dentre os estudos a de Cai Y et al.¹⁷, (2022), 73 anos. Em todos os estudos houve uma prevalência maior do sexo masculino, atentando-se para o caso de Bowe B et al.¹⁶, (2020), por ter sido realizado num hospital de veteranos do exército americano, onde maior parte dos pacientes é do sexo masculino. A cor da pele foi variável relevante para dois dos cinco estudos incluídos na revisão, uma vez que os demais tiveram uma hegemonia étnica e no caso de Schaubroeck H et al.²⁰, (2022) não foi registrado. A CrS basal teve maior mediana na amostra de Bowe B et al.¹⁶, (2020). Contudo, Ng J et al.¹⁹, (2020), apesar de ter utilizado o critério do KDIGO baseado na CrS para a definição de LRA, não informa a variabilidade da CrS em sua amostra. Diabetes *mellitus* e HAS foram mais prevalentes na amostra de Bowe B et al.¹⁶, (2020) com 58% e 86% dos pacientes portadores das comorbidades, respectivamente. Obesidade foi comorbidade levada em consideração apenas por Bowe B et al.¹⁶, (2020) e Ng J et al.¹⁹, (2020) representando 55% e 34,4% das amostras respectivamente.

6. DISCUSSÃO

O estudo se propôs a avaliar a gravidade da lesão renal aguda secundária a infecção pelo COVID-19 a partir de uma revisão sistemática que incluiu estudos observacionais de diversas partes do mundo. Desse modo, foi possível determinar a prevalência da de cada um dos estágios da LRA bem como o percentual de pacientes que precisaram de TRS.

Todos os estudos utilizaram critérios da iniciativa KDIGO que usa a creatinina sérica como parâmetro para definir a LRA. Contudo, Luther T et al.¹⁸, (2020) e Schaubroeck H et al.²⁰, (2022), além da CrS, também utilizaram como parâmetro o débito urinário para a definição da LRA. Apesar de suas inconsistências em cenários específicos, a dosagem de CrS segue sendo superior na determinação da LRA, especialmente no ambiente hospitalar²¹. Por sua vez, o cumprimento de critério de definição de LRA tanto pela CrS quanto pelo débito urinário se mostra como preditor de gravidade e desenvolvimento de complicações a curto e longo prazo²². Ng J et al.¹⁹, (2020) utiliza o critério do KDIGO baseado na CrS para a definição de LRA, contudo não informa parâmetros registrados na sua amostra. Apesar de Luther T et al.¹⁸, (2020) e Schaubroeck H et al.²⁰ (2022), levarem em conta ambos os parâmetros, a duração dos estudos não permite a avaliação de desfechos a longo prazo.

A LRA é uma complicação comum na COVID-19 e afeta cerca de 29% dos pacientes infectados²³. Nesse sentido, outro estudo demonstrou uma prevalência para cada um dos estágios da LRA secundária à COVID-19, sendo a LRA estágio 1 com a prevalência de 51,7%, estágio 2 de 9,5% e estágio 3 de 38,7%, já a incidência de pacientes que precisam de TRS foi de 17,2%²⁴. Analogamente, na presente revisão foram encontrados valores mínimos e máximos das porcentagens nos estudos para LRA estágio 1: entre 15,0 e 58,0; estágio 2: entre 13,0 e 51,0; estágio 3: entre 5,0 e 45,8. Por sua vez, os valores mínimos e máximos para a porcentagem das amostras que necessitou de TRS foi entre 12,0 e 35,4. Frente a ampla variedade de prevalência de cada desfecho analisado, é preciso manter em perspectiva a diferença entre as amostras e a prevalência de cada comorbidade entre elas.

É importante manter em vista que a COVID-19 é uma doença sistêmica que tem os seus fatores de risco que predizem um mau prognóstico como idade avançada, sexo masculino, Diabetes *mellitus*, HAS, doença cardiovascular, obesidade e outros^{25,26}. Tendo isso em vista, a presente revisão se propôs a analisar nos estudos incluídos a prevalências dessas comorbidades a fim de

comparar os resultados com outros estudos. Mesmo com a importância da faixa etária para prever desfechos negativos nesse contexto, Ng J et al.¹⁹, (2020), não fornece qualquer informação a respeito.

A regulação da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e da protease transmembrana, serina 2 (TMPRSS2) pela testosterona é uma possível explicação para a maior prevalência e gravidade da COVID-19 em indivíduos do sexo masculino uma vez que são enzimas que parecem estar associadas à entrada do vírus no organismo²⁸. Desse modo, faz sentido que em todos os estudos incluídos, maior parte das amostras seja do sexo masculino. Contudo, vale atentar-se para o fato de que a amostra de Bowe B et al.¹⁶, (2020) foi colhida num hospital de veteranos do exército americano, portanto, a grande maioria dos pacientes é do sexo masculino e, por isso, a diferença tão acentuada na porcentagem de pacientes do sexo masculino que desenvolveram LRA secundária a COVID-19.

Pessoas pretas tem uma chance 55% maior de hospitalização por COVID-19 e, destes, 44% de chance de desenvolvimento de LRA secundária à doença²⁹. Apenas nos estudos de Bowe B et al.¹⁶, (2020) e Ng J et al.¹⁹, (2020) a cor da pele é uma variável relevante, de modo que os de Cai Y et al.¹⁷, (2022) e Luther T et al.¹⁸, (2020) tiveram variáveis etnicamente homogêneas. Apesar da cor da pele estar estabelecida como fator relevante para o desenvolvimento de LRA, Schaubroeck H et al.²⁰, (2022) não as discrimina em sua amostra.

A CrS é um dos critérios utilizados para a definição de LRA e a sua dosagem é um importante preditor da gravidade, isto é, o estágio que o paciente vai desenvolver de LRA³⁰. Assim seria possível comparar os estudos entre si para entender melhor o seu comportamento frente cada um dos estágios de LRA. Entretanto, dos estudos incluídos que registraram o intervalo interquartil e/ou uma mediana para o valor da CrS basal, apenas Bowe B et al.¹⁶, (2020) registrou valores acima do limite de normalidade adotado nos métodos dessa revisão. Ademais, apesar de Ng J et al.¹⁹, (2020) afirmar que utilizou a dosagem de CrS para definir LRA, não registrou os valores em seu estudo.

Ao se comparar com indivíduos saudáveis, a chance de desenvolvimento de LRA na COVID-19 é 71% maior para diabéticos, 85% maior para hipertensos e 12% maior para pessoas obesas³¹. Tanto para HAS quanto para DM, Bowe B et al.¹⁶, (2020) apresentou maior porcentagem da amostra com essas comorbidades. A obesidade, por outro lado, não foi levada

em consideração como variável nos estudos de Cai Y et al.¹⁷, (2022), Luther T et al.¹⁸, (2020) e Schaubroeck H et al.²⁰, (2022), o que não dificulta a comparação com referências externas.

Dentre as limitações do estudo, tem-se que é um campo relativamente recente e que muitos dos estudos observacionais ocorreram num período curto demais para permitir a avaliação de desfechos a longo prazo, principalmente por conta da urgência de se obter algum resultado dada a gravidade da pandemia por conta do COVID-19. Isso também dificulta a elaboração de revisões sistemáticas com a devida qualidade metodológica e um maior poder estatístico que daria maior segurança em prever prognósticos dos pacientes acometidos pela LRA nesse contexto. Apesar de se ter definido a cor da pele preta como fator de risco para o desenvolvimento da LRA por já se ter um risco relativo estabelecido, não foram encontrados dados que levassem em conta pessoas amarelas e hispânicas para se ter um dado semelhante, que seria útil já que os estudos incluídos na revisão englobam também essas populações. Há uma escassez também de estudos que elucidem a evolução para o óbito em cada um dos estágios da LRA e em pacientes que precisaram de TRS.

7. CONCLUSÃO

Por meio dessa revisão, foi possível ratificar a importância do caráter sistêmico da COVID-19 e a relevância para o desenvolvimento de LRA levando em consideração a prevalência de cada um dos seus desfechos. A partir das diferenças demográficas das amostras analisadas, reitera-se também a relação de fatores de risco para a gravidade do COVID-19 com a probabilidade de desenvolvimento de LRA e sua magnitude, com destaque para o paciente idoso, do sexo masculino, hipertenso, diabético e obeso. Fica claro a necessidade de mais estudos para avaliar mais profundamente a relação nexos causal das comorbidades do paciente com a probabilidade de desenvolver LRA e a sua gravidade, uma vez que algumas delas que são associadas essa evolução do paciente estão relacionadas com o processo natural de envelhecimento, como a DM e HAS. Além disso, cabe também investigar através estudos futuros desfechos renais decorrentes da COVID-19 a longo prazo, uma vez que mesmo que a pandemia tenha terminado, a doença ainda é uma realidade.

REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde. Histórico da pandemia de COVID-19 - OPAS/OMS. [Internet]. [Acesso em 18 set. 2022]; Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>
2. Raveendran A V, Jayadevan R, Sashidharan S, Long COVID: an overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, v. 15, n. 3, p. 869-875, 2021. [Internet]. 2021. [Cited in 2023 Oct. 04]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>
3. Peng S, Wang H, Sun X, Li P, Ye Z, Li Q, et al. Early versus late acute kidney injury among patients with COVID-19 — A multicenter study from Wuhan, China. *Nephrology Dialysis Transplantation* v. 35, 2095–2102. [Internet]. 2020. [Cited in 2023 Oct. 04]; Available from: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa288>
4. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner J L, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nature Reviews Nephrology* vol. 17 751–764 Preprint. [Internet]. 2021. [Cited in 2023 Oct. 04.]; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00452-0>
5. Hirsch J S, Ng J H, Ross D W, Sharma P, Shah H H, Barnett R L, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* v. 98, 209–218. [Internet] 2020. [Cited in 2023 Sep. 17] Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138. [Internet]. 2012. [Cited in 2023 Oct. 04]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/journal/kidney-international-supplements/vol/2/issue/1>
7. Goyal A, Daneshpajouhnejad P, Hashmi M F, Bashir K. Acute Kidney Injury. *Critic Care Nurse* 36, 75–76. [Internet]. 2023. [Cited in 2023 Oct. 04]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441896/>
8. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine* vol. 8 738–742. [Internet]. 2020. [Cited in 2023 Oct. 04]; Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0)
9. Su H, Yang M, Wan C, Yi L, Tang F, Zhu H, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*, v. 98, 219–227. [Internet] 2020. [Cited in 2023 Oct. 04]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>
10. Gupta S, Coca S G, Chan L, Melamed M L, Brenner S K, Hayek S S, et al. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology* v. 32, 161–176. [Internet] 2021.

- [Cited in 2023 Oct. 04]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7894677/>
11. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 32, 151–160. [Internet] 2021. [Cited in 2023 Oct. 04]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7894657/>
 12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n71. [Internet] 2020. [Cited in 2023 May 10]; Available from:
<https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>
 13. Page M J, McKenzie J E, Bossuyt P M, Boutron I, Hoffmann T C, Mulrow C D, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Rev Panam Salud Publica*; 46, dic. 2022, 2022. [Internet] 2020. [Acesso em 04 Oct.2023]; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36601438/>
 14. Elm E von, Altman D G, Egger M, Pocock S J, Gøtzsche P C, Vandenbroucke J P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Inter Med*, v. 147, p. 573-577, 2007. [Internet] 2008. [Cited in 2023 May 10]; Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.11.008>
 15. Malta M, Cardoso L O, Bastos F I, Magnanini M M F, Silva C M. Iniciativa STROBE: subsídios para a comunicação de estudos observacionais. *Revista de Saúde Pública* [online], v. 44, n. 3, p. 559- 565, 2010. [Internet] 2010. [Acesso em 10 mai.2023]; Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/rsp/a/3gYcXJLzXksk6bLLpvTdnYf/?lang=pt>
 16. Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson A K, Maddukuri G, Al-Aly Z. Acute kidney injury in a national cohort of hospitalized US veterans with COVID-19. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, v. 16, n. 1, p. 14-25, 2021. [Internet] 2021. [Cited in 2023 May 24]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7792643/>
 17. Cai Y, Tang C, Song T, Li Q, Guo S, Chen Y, et al. Duration of Acute Kidney Injury and In-Hospital Mortality in Elder Patients with Severe COVID-19: A Retrospective Cohort Study. *BioMed Research International*, v. 2022, 2022. [Internet] 2022. [Cited in 2023 May 24]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9345708/>
 18. Luther T, Bülow-Anderberg S, Larsson A, Rubertsson S, Lipcsey M, Frithiof R, et al. COVID-19 patients in intensive care develop predominantly oliguric acute kidney injury. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*, v. 65, n. 3, p. 364-372, 2021. [Internet] 2021. [Cited in 2023 May 24]; Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7753792/>
 19. Ng J H, Hirsch J S, Hazzan A, Wanchoo R, Shah H H, Malieckal D A, et al. Outcomes among patients hospitalized with COVID-19 and acute kidney injury.

- American Journal of Kidney Diseases, v. 77, n. 2, p. 204-215. e1, 2021. [Internet] 2021. [Cited in 2023 May 24]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638620309987>
20. Schaubroeck H, Vandenberghe W, Boer W, Boonen E, Dewulf B, Bourgeois C, et al. Acute kidney injury in critical COVID-19: a multicenter cohort analysis in seven large hospitals in Belgium. *Critical Care*, v. 26, n. 1, p. 225, 2022. [Internet] 2022. [Cited in 2023 May 24]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9310674/>
 21. Gaião S and Cruz N Dinna. Baseline creatinine to define acute kidney injury: is there any consensus? *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 3812–3814. [Internet] 2010. [Cited in 2023 Oct 04]; Available from: <https://academic.oup.com/ndt/article/25/12/3812/1866611>
 22. Kellum J A, Sileanu F E, Murugan R, Lucko N, Shaw A D and Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *Journal of the American Society of Nephrology*, 26, 9, 9 2015. [Internet] 2015. [Cited in 2023 Oct 04]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25568178/>
 23. Silver S, Beaubien-Souigny W, Shah P, Harel S, Blum D, Kishibe T, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med.* 2021 Jan-Feb;3(1):83-98.e1. [Internet] 2021. [Cited in 2023 Oct 04]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33319190/>
 24. Charytan DM, Parnia S, Khatri M, Petrilli CM, Jones S, Benstein J, et al. Decreasing Incidence of Acute Kidney Injury in Patients with COVID-19 Critical Illness in New York City. *Kidney Int Rep.* 2021 Apr;6(4):916-927. [Internet] 2021. [Cited in 2023 Oct 04]; Available from: <https://www.kireports.org/action/showPdf?pii=S2468-0249%2821%2900069-3>
 25. Zaim S, Chong J H, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Current Problems in Cardiology*, Volume 45, Issue 8, 2020. [Internet] 2020. [Cited in 2023 Oct 04]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0146280620300955>
 26. Rashedi J, Poor B M, Asgharzadeh V, Pourostadi M, Kafil H S, Vegari A, et al. Risk Factors for COVID-19. *Le Infezioni in Medicina*, n. 4, 469-474, 2020. [Internet] 2020. [Cited in 2023 Oct 04]; Available from: https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_28_4_2020_2.pdf
 27. He W, Liu X, Hu B, Li D, Chen L, Li Y, et al. Gender and Ethnic Disparities of Acute Kidney Injury in COVID-19 Infected Patients: A Literature Review *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, volume 11, January 2022. [Internet] 2022. [Cited in 2023 Oct 04]; Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.778636/full>
 28. Wiley Z, Kubes J N, Cobb J, Jacob J T, Franks N, Plantinga L et al. Age, Comorbid Conditions, and Racial Disparities in COVID-19 Outcomes. *J. Racial and Ethnic*

- Health Disparities 9, 117–123 (2022). [Internet] 2022. [Cited in 2023 Oct 04]; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40615-020-00934-0#citeas>
29. Cheng Y, Luo R, Wang X, Wang K, Zhang N, Zhang M, et al. The Incidence, Risk Factors, and Prognosis of Acute Kidney Injury in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Oct 7;15(10):1394-1402. [Internet] 2020. [Cited in 2023 Oct 04]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7536762/>
30. Chang M C, Park Y K, Kim B O, Park D. Risk factors for disease progression in COVID-19 patients. *BMC Infect Dis* 20, 445 (2020). [Internet] 2020. [Cited in 2023 Oct 04]; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12879-020-05144-x#citeas>
31. Xiaoyue C, Guiming W, Jie Z, Lichuan Y. Risk Factors for Acute Kidney Injury in Adult Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Medicine*, volume 8, 2021. [Internet] 2020. [Cited in 2023 Oct 04]; Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.719472/full>