

COVID-19 E LESÃO RENAL: uma revisão da literatura

Rosilene da Silva Miranda¹¹
Aracele Maria de Souza¹²

RESUMO

De fato, a lesão renal na COVID-19 não está ainda totalmente elucidada, porém, é notório que ela é diversa e multifatorial. Diante dos estudos realizados, é direcionado a prevalecer outros meios e fatores de risco que estão interligados à uma causa maior para o crescimento da lesão renal. De tal modo, tem sido debatida nesse cenário a suma importância de avaliar e detectar a precoce da lesão renal, no qual pode auxiliar na predição de prognóstico e, ainda assim, fazendo o fechamento clínico durante o tratamento da infecção pelo vírus. Compreender a relação entre o processo de desenvolvimento da lesão renal em pacientes que foram infectados pelo vírus da COVID-19. O referido estudo refere-se a uma revisão da literatura. Os dados apresentados são provindos 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. diante das análises realizadas, observou-se que os são vários 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. Diante disso, levando essa associação a fatores de risco como hipertensão e idade avançada, a infecção pelo coronavírus pode ocasionar diversas complicações renais e crescimento da mortalidade. Nesse sentido, faz-se necessário o aumento de mecanismos para realização de uma investigação mais detalhada do estresse renal causado pelo vírus com o intuito de auxiliar no diagnóstico precoce e na prevenção de quadros mais graves.

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

ABSTRACT

In face, kidney injury in COVID-19 is not yet fully elucidated, however, it is notorious that it is diverse and multifactorial. In view of the studies carried out, it is directed to prevail other means and risk factors that are interconnected with a greater cause for the growth of kidney injury. Thus, in this scenario, the paramount importance of assessing and detecting early renal injury has been debated, which can help predict prognosis and, even so, make the clinical closure during the treatment of infection by the virus. To understand the relationship between the process of developing kidney injury in patients who have been infected with the COVID-19 virus. This study refers to a review of the literature. The data presented come from scientific articles published between December 2019 and September 2020. The search for scientific articles was performed in the SCIELO and PUBMED databases. In view of the analyses carried out, it was observed that there are several factors involved in the relationship between COVID-19 and kidney injury, from direct damage

¹¹ Pós-graduada em Enfermagem em Nefrologia pela Faculdade Famart. E-mail: mirandarosi66@gmail.com

¹² Professora orientadora do estudo e do artigo. Professora dos cursos de Graduação e Pós-Graduação lato sensu da Faculdade Famart – Itaúna-MG. Mestre e Doutora em Ciências.

caused by the virus to nonspecific mechanisms that trigger a series of health damages. Therefore, leading this association to risk factors such as hypertension and advanced age, coronavirus infection can cause several kidney complications and increased mortality. In this sense, it is necessary to increase mechanisms to carry out a more detailed investigation of renal stress caused by the virus in order to assist in the early diagnosis and prevention of more severe conditions.

Keywords: Covid-19; Acute kidney injury; Pathophysiology; Mortality.

1 INTRODUÇÃO

Os coronavírus (CoV) são patógenos de grande importância para humanos, pássaros, animais, morcegos, camundongos e outros animais selvagens, de forma a se infectar o sistema respiratório, hepático, gastrointestinal e nervoso central desses animais. Essas infecções podem ser agudas ou persistentes, sendo transmitidas principalmente pelas vias respiratórias e fecal-oral.

No período de dezembro de 2019, um coronavírus humano (HCoV) patogênico, conhecido como coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), foi identificado em Wuhan (China) como agente etiológico de uma pandemia global (COVID-19), causando o colapso dos sistemas de saúde em virtude da falta de leitos em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI) e de exames diagnósticos rápidos e eficientes.⁽²⁾ Neste período, com diagnóstico inicial de pneumonia com etiologia desconhecida um grupo de pacientes foi internado em hospitais chineses e essas infecções foram consideradas de origem zoonótica, atribuídas a um mercado atacadista de frutos do mar e animais selvagens em Wuhan, cidade que possui cerca de 11 milhões de habitantes. O isolamento do vírus e a análise molecular mostraram que o patógeno era um novo CoV, o SARS-CoV-2.

Durante o período da primeira fase, de dezembro de 2019 a meados de janeiro de 2020, foram detectados 41 casos e posteriormente foram confirmados. Já a segunda fase deu início em 13 de janeiro, sendo marcada pela rápida disseminação do vírus nos hospitais (infecção hospitalar) e pela transmissão familiar por contato próximo, de modo que, em 23 de janeiro, 29 províncias da China e seis outros países já registravam 846 casos. Apesar do decreto de isolamento social, 5 milhões de pessoas já haviam deixado Wuhan em virtude do término das comemorações do ano novo chinês. A terceira fase começou em 26 de janeiro, marcada pelo rápido aumento de casos agrupados, resultantes

da transmissão comunitária. Em 30 de janeiro de 2020 atingiram-se 7.834 casos confirmados, incluindo 7.736 na China. Nesse surto, 170 pessoas perderam a vida, todas na China, havendo ainda 98 casos em 18 países fora da China, sendo oito de transmissão de humano para humano em quatro países: Alemanha, Japão, Vietnã e Estados Unidos da América do Norte, com a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarando esta epidemia uma Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional.

A partir de então, a doença atingiu todos os continentes do mundo, sendo considerada uma pandemia pela OMS. Essa pandemia perdura até a presente data, provocando inúmeros casos e mortes em todos os continentes. Nota-se que a lesão renal na COVID-19 ainda não está totalmente elucidada, porém, 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.

Diante dos estudos realizados, que apontaram a prevalência de alguns fatores de risco associados à maior propensão para o desenvolvimento da lesão renal nos pacientes infectados, destacam-se principalmente as condições crônicas como doenças metabólicas e cardiovasculares. Juntando tudo isso, um outro tópico de extrema importância foi a avaliação e detecção precoce da lesão renal em um paciente infectado pelo COVID-19, de maneira que analisando os pacientes que apresentam essa alteração prematura tendem a suceder com maior risco de fechamento grave e também de mortalidade, além de relacionar-se com a menor chance de recuperação da função renal.

O desfecho clínico durante o tratamento da infecção pelo vírus é ainda um aspecto que não foi totalmente elucidado, havendo recuperação de função em alguns casos. portanto, nem são todos que tendem essa possibilidade de recuperação, pois, o paciente com comorbidades apresenta uma maior predisposição para o dano renal, devido o rim já está prejudicado pela doença de base e suas sequelas. Compreendendo isso, além da própria lesão renal aguda durante a infecção por SARS-CoV-2 sinalar o alto índice de mortalidade em UTI, dentre outras condições, como por exemplo a presença de proteinúria e hematúria, também podem estar relacionadas ao aumento da taxa de mortalidade nesses pacientes.

O objetivo deste estudo é analisar como a covid 19 afetou de maneira direta os órgãos humanos, especificamente os rins. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura.

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.

Para a elaboração deste estudo foi realizada uma revisão da literatura. As informações e os dados apresentados tiveram ênfase e proveniência de artigos científicos publicados nos períodos entre dezembro de 2011 e setembro de 2021. A procura de livros e artigos científicos foi realizada nos bancos de dados da PUBMED e SCIELO.

Logo em seguida, sucedeu-se a leitura e análise dos resumos desses artigos e foram escolhidos aqueles que atenderam os limites assim definidos: artigos publicados e disponíveis on-line, em português e inglês.

O método escolhido foi quantitativo e qualitativo, este foi escolhido por ser um método específico de pesquisa bibliográfica, ambos possuem um raciocínio lógico, assim como permite a participação e interpretação da realidade pesquisada, pelo pesquisador. Neste sentido, a pesquisa baseou-se em um tipo de levantamento, uma pesquisa bibliográfica.

O objetivo deste estudo é avaliar o impacto da COVID 19 em pacientes portadores de Doença Renal Crônica.

Tendo em vista o exposto, este estudo justifica-se a fim de avaliar o impacto da COVID 19 na população de pacientes portadores de DRC. Acredita - se que este estudo possa contribuir para a implementação de medidas preventivas, bem como para planejar intervenções de suporte para estes pacientes.

A problemática abordada retrata a letalidade da doença que é bastante heterogênea, e depende de inúmeros fatores, dentre os quais a doença renal crônica, particularmente em estágios avançados e com necessidade de terapia renal substitutiva. Deste modo qual a relação de fatores entre DRC e gravidade da COVID que afeta de maneira direta os pacientes com problemas renais? como a presença de comorbidades metabólicas e cardiovasculares, e o status imunológico deprimido desses indivíduos.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 FISIOPATOLOGIA DA LESÃO RENAL

Não está totalmente elucidada a lesão renal na COVID-19, porém, sabe-se que

ela é multifatorial e diversa. Até o presente momento foi elucidado que a lesão é contextualizada em mecanismos específicos e inespecíficos, com sinergismo do efeito citopático direto do vírus nos túbulos renais e glomérulos, tendo dano indireto por citocinas advindas da resposta inflamatória sistêmica do paciente com COVID-19.

A ACE2 (angiotensin converting enzyme) é um dos principais receptores que medeiam a entrada do patógeno nas células humanas e o mecanismo de infecção intracelular da SARS-CoV-2, apesar de não ser totalmente elucidado nos estudos já realizados, mostra que é o mais utilizado. 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, ajudando que a proteína S seja ativada e clivada, fazendo com que o vírus solte alguns peptídeos de fusão para se acoplarem à membrana celular, que é o 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 (IRA), através 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 10 a 20 vezes maior do que 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.

Há evidências de que pacientes com COVID-19 grave têm nível elevado 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 os infectados pelo SARS-CoV-2. E no rim, essas citocinas podem participar do processo de dano renal interagindo com células residentes nos rins e induzindo disfunção endotelial e tubular.

2.2 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À LESÃO RENAL

Dentre os fatores considerados de risco para lesão renal aguda (LRA) em pacientes infectados pelo novo coronavírus foram incluídos, principalmente, a idade avançada, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, hipertensão, raça negra, e a

necessidade de ventilação e medicamentos vasopressores.

Foi demonstrado que a Lesão Renal Aguda ocorre com frequência entre pacientes com Covid-19. Isto ocorre precocemente e em associação temporal com a falha respiratória e está associada a um mau prognóstico do quadro clínico.

2.3 MARCADORES DE ESTRESSE RENAL

Os estudos relacionam a lesão renal à infecção por COVID 19. Portanto, determinar o risco de desenvolver insuficiência renal aguda (IRA) em pacientes infectados é um passo muito importante para o prognóstico e para uma melhor resolução do caso, isso porque artigos apontam que o estabelecimento de lesão renal nesse contexto é um fator de mau prognóstico ao paciente.

Para fazer a avaliação da IRA tem-se a base no valor da creatinina sérica e na produção de urina, contudo, esses indicadores apresentam o dano renal já estabelecido. Com isso, novos marcadores têm recebido maior atenção, são eles: o TIMP-2 (inibidor de tecido de metaloproteinase 2) e o IGFBP7 (proteína de ligação ao fator de crescimento que se assemelha a medicação insulina), no qual representam o estresse/dano tubular e com isso consegue-se prever a LRA e são os únicos testes aprovados pela Food and Drugs Administration (FDA).

2.4 RECUPERAÇÃO DA FUNÇÃO RENAL

Por meio do que foi visto nas análises e nos estudos, grande dos pacientes graves de COVID-19 podem desenvolver alguma lesão renal, inclusive evoluindo até a insuficiência renal em determinadas situações preponderantes.

De acordo com os estudos ainda são escassos os estudos no que diz respeito ao fechamento clínico e manejo do paciente com LRA em decorrência do COVID-19. Desta maneira, o que se tem disponível e é mais relatado no tratamento desses pacientes, é a terapia de substituição renal, onde alguns pacientes detêm 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 pacientes que estão realizando esse tipo de terapia e a determinação da recuperação de porcentagem da função renal ainda é considerado um

aspecto obscuro.

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 com uma nova lesão renal.

2.5 O AUMENTO DA MORTALIDADE EM PACIENTES COM LESÃO RENAL EM CONSEQUÊNCIA DA COVID - 19

Estudos realizados 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.

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

Temos como fatores que estão associados a uma alta taxa de mortalidade em doentes renais infectados por COVID-19, a LRA em estágio 2 ou superior, a presença de proteinúria e hematúria e medidas séricas elevadas de creatinina basal e uréia.

2.6 ACHADOS DA UROANÁLISE NOS PACIENTES COM IRA SECUNDÁRIA À COVID-19

Está estabelecido que o envolvimento do trato urinário é comum em pacientes com COVID-19, e que a deterioração progressiva da função renal deve ser considerada um fator prognóstico desfavorável. A IRA foi observada em pacientes com COVID-19, no entanto, os dados permanecem escassos sobre características específicas de IRA associada à COVID-19.

Neste contexto, a uroanálise se faz presente como uma área com informações úteis especialmente para a identificação de IRA, bem como na identificação de quais locais dos rins estão sendo agredidos e gerando a IRA. Há apenas três estudos disponíveis até o momento, com informações sobre os achados do exame de urina (tira reativa e sedimento urinário) em pacientes com COVID-19, no entanto, os resultados já demonstram um panorama de informações interessantes.

De acordo com o estudo de Liu et al., as taxas de resultados positivos de hemoglobina e proteínas urinárias em pacientes com COVID-19 foram maiores às dos controles saudáveis, e os cálculos de densidade e pH também foram diferentes entre os

pacientes com COVID-19 e controles saudáveis. Para tanto, a taxa de resultados positivos para esterase leucocitária urinária não teve um valor significativo diferente.

Os resultados apontam que as diferenças na hemoglobina, proteínas, densidade e pH são causadas pela infecção por SARS-CoV-2, e não por infecção bacteriana. pressuposto ao grande número de pacientes sintomáticos com COVID-19, os pacientes com diagnóstico, mas assintomáticos, raramente são tratados em hospitais e, em vez disso, são designados principalmente para pontos de isolamento temporário para tratamento. Portanto, é difícil obterem-se informações detalhadas sobre a função renal dos pacientes assintomáticos. De qualquer forma, os resultados bioquímicos da urina ainda se mostraram interessantes, e glicosúria e proteinúria estavam associados à gravidade do COVID-19.

Fazendo a comparação com pacientes com COVID-19 moderada, as taxas de positividade de glicosúria e proteinúria aumentaram significativamente nos grupos grave e crítico. Contudo, hemoglobina, esterase leucocitária, hemácias e leucócitos urinários não foram diferentes entre os grupos moderado, severo e crítico, implicando que a proteinúria elevada não foi causada por infecção bacteriana no sistema urinário, mas por infecção por SARS-CoV-2.

Além disso, a cetonúria positiva não foi significativamente diferente entre as diferentes gravidades da COVID-19, e a hiperglicemia temporária não causou a tendência do paciente para cetoacidose, que indiretamente indicou que o choque no paciente era principalmente devido à função pulmonar prejudicada. Nessas circunstâncias, os parâmetros bioquímicos da urina são úteis também na avaliação das alterações dinâmicas em pacientes com COVID-19.

No estudo de Bonetti et al., proteinúria e hematúria estavam presentes na maioria dos pacientes já na admissão hospitalar. A análise do sedimento urinário revelou a presença de eritrócitos e cilindros em cerca de 50% dos pacientes. A comparação do exame dos pacientes que morreram com aqueles que receberam alta demonstrou que a maioria dos parâmetros do exame de urina não foi diferente, embora alguns aspectos interessantes possam ser destacados. Uma característica paradigmática foi a presença mais frequente de cilindros granulosos e células epiteliais tubulares renais na urina dos pacientes que morreram. O comprometimento renal também foi encontrado com maior frequência nos pacientes que morreram, observado pela maior taxa de ureia e creatinina anormais na

admissão destes pacientes (entre 75% e 80%) em comparação com aqueles que puderam receber alta (entre 20% e 24%).

Tomados em conjunto, esses achados da uroanálise em pacientes italianos com COVID-19 parecem estar de acordo com dados publicados anteriormente em uma coorte chinesa confirmando a presença frequente de proteinúria e hematúria nessa doença infecciosa. No entanto, os valores desses parâmetros urinários foram consistentemente mais altos do que em estudos anteriores, sugerindo que no estudo italiano a população com COVID-19 talvez estivesse nas piores condições clínicas no momento da admissão hospitalar, como refletido na mortalidade consideravelmente alta naquele ambiente, isto é, 26%. Outro aspecto importante é que o envolvimento renal pode ser um preditor significativo de progressão desfavorável da doença, confirmando assim as premissas anteriores e, finalmente, reafirmando a importância dos exames laboratoriais na estratificação de risco do COVID-19. O exame de urina deve ser realizado regularmente em todos os pacientes com COVID-19, pelo que pode fornecer de informações importantes para o manejo clínico e a previsão de riscos.

No estudo de Hernandez-Arroyo et al., a maioria dos achados no sedimento urinário foi consistente com dano tubular agudo. Como a instabilidade hemodinâmica relacionada ao choque e à depleção prolongada do volume devido a mal-estar e ingestão oral reduzida são componentes comuns do curso clínico da COVID-19, não surpreende que as características de dano tubular agudo sejam dominantes.

Uma abundância razoável de cilindros granulosos grosseiros foi observada em 75% dos casos, enquanto que metade das amostras revelou presença de cilindros céreos, e uma fração menor continha cilindros epiteliais. Todos os tipos de cilindros associados a dano tubular agudo foram identificados nesta corte americana. Em muitos casos, as características observadas nos sedimentos urinários e compatíveis com danos tubulares agudos estavam alinhadas com um evento clínico suspeito de dano tubular agudo isquêmico ou tóxico ou foram corroboradas pelo dano tubular agudo comprovado por biópsia. Este último foi encontrado em todos os pacientes que foram submetidos à biópsia renal devido à proteinúria de faixa nefrótica e foram encontrados com glomerulopatia em colapso junto com dano tubular agudo. Curiosamente, em todos os casos em que nenhuma causa clara de IRA pôde ser identificada por motivos clínicos, foram encontradas características de dano tubular agudo, sugerindo que uma forma de dano tubular agudo

também pode ser a etiologia da IRA mesmo nos casos marcados como de IRA inexplicável. As observações do estudo estavam de acordo com outro estudo de achados *post-mortem* em rins de pacientes falecidos com COVID-19, que revelaram o dano tubular agudo como característica histopatológica dominante em 100% dos casos.

Além disso, o termo “nefrite” tem sido proposto para descrever casos de IRA na COVID-19 que apresentam essas características urinárias. ^(13,18) Na perspectiva do sedimento urinário, os achados que validariam uma suspeita de nefrite intersticial ou glomerular incluem a presença de cilindros leucocitários, cilindros eritrocitários ou acianóticos, que não foram observados nas amostras analisadas no estudo de Hernandez-Arroyo et al. Por fim, no sedimento urinário não foram encontradas evidências definitivas para apoiar a suposição de que existe uma forma de nefrite que contribui como causa de IRA em pacientes com COVID-19.

Sumarizando as informações dos três estudos, proteinúria e achados de dano tubular, cilindros granulosos, cilindros epiteliais e células epiteliais tubulares renais parecem ser as informações presentes mais frequentemente nos pacientes com COVID-19 e se relacionam com a IRA. Isto demonstra o efetivo papel do exame de urina na detecção da IRA nos pacientes com COVID-19, contribuindo para o diagnóstico precoce desta importante condição associada com alta taxa de mortalidade da doença.

3 CONCLUSÃO

Pela discussão até aqui analisada, 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 pelo COVID-19, se há fatores de risco associados, o prognóstico não é favorável, pois, o índice de recuperação reduz e a taxa de complicações e mortalidade aumenta nesses pacientes.

Respondendo a problemática da pesquisa, a relação de fatores entre DRC e gravidade da COVID que afeta de maneira direta os pacientes é a presença de comorbidades metabólicas e cardiovasculares, e o status imunológico deprimido desses indivíduos.

Portanto, 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. De tal maneira, estabelecer um protocolo que possa permitir o manejo direcionado aos pacientes com tal lesão podendo reduzir as sequelas das mesmas, além de diminuir as taxas de complicações e mortalidade associadas ao que está em ênfase.

Sabemos que o vírus da covid tem associação à infecção pelo SARS-CoV-2 e tem representatividade de uma condição clínica emergencial que afeta milhões de pessoas no mundo, nos dias atuais. Pacientes portadores apresentam alta mortalidade especialmente quando apresentam IRA, essa situação se destaca em pacientes internados em UTI. Neste sentido, a uroanálise surge como um exame que pode ser útil no diagnóstico e monitoramento da IRA associada à COVID-19.

Nota-se que o padrão clínico-laboratorial dos achados físico-químicos e sedimentoscópicos evidenciam elementos com características associadas a dano tubular. O laboratório clínico tem suma importância no diagnóstico da IRA nos pacientes com COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 Kid-ney Disease and Renal Transplantation. *Journal of Clinical Medicine Research* 2020;12(6), 352-61.

Poch M, Garrido-baserba M, Corominas L, Perelló-mor-agues 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, Stal-lone 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, Marcia-lis, MA. The kidney in

COVID-19: protagonist or fig- urant? Panminerva Medica 2020;doi: 10.23736/S0031-0808.20.03965-8.

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. In- ternational 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 infec tion. Annals of Intensive Care 2020;10(1).