

## PÁGINA TÍTULO

### COVID-19 E LESÃO RENAL AGUDA: ASSOCIAÇÕES E DESFECHOS

### COVID-19 AND ACUTE KIDNEY INJURY: ASSOCIATIONS AND OUTCOMES

**Autores:** Marina Caetano Pimenta<sup>1</sup>; Luizi Carolina Bigarella Alves<sup>1</sup>; Luciana da Ressurreição Santos<sup>2</sup>; Antonio Márcio Teodoro Cordeiro Silva<sup>3</sup>.

1- Acadêmicas de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás; 2- Médica Nefrologista e Professora Mestre da Pontifícia Universidade Católica de Goiás; 3- Professor Doutor da Pontifícia Universidade Católica de Goiás

**Local de realização do trabalho:** Pontifícia Universidade Católica de Goiás Escola de Ciências médicas e da vida; Curso de Medicina.

Endereço: Av, Universitária 1.440, Setor Universitário CEP: 74605-010 - Goiânia, Goiás

Email: reitoria@pucgoias.edu.br

Telefone: +55 62 3946-1000

GOIÂNIA-GO

9 de dezembro de 2021

## RESUMO

**Objetivos:** Estudar os fatores de risco associados a LRA de pacientes com COVID-19, necessidade de Terapia Renal substitutiva (TRS) e desfechos relacionados.

**Metodologia:** Revisão integrativa da literatura e meta-análise. Busca das referências bibliográficas nas bases de dados da *Embase, Medline e Lilacs* através do *Pubmed e Scielo*, no período 2019 a 2021. Os dados foram combinados com aplicação do modelo linear generalizado misto, foram aplicados os testes: do qui-quadrado ( $\text{Chi}^2$ ),  $\text{Tau}^2$  e  $\text{I}^2$ .

**Resultados:** Um total de 78 artigos foram incluídos no estudo. 59,4% do sexo masculino, com média de idade de 60,9 anos. Hipertensão Arterial (42%), obesidade (29%), *diabetes mellitus* (24%), doença cardiovascular (13%), doença respiratória e renal (8%) foram as comorbidades mais prevalentes. Do total de 77094 pacientes, 15603 desenvolveram LRA, com prevalência de 25% (IC de 95%, 19,0–31,0%), constatando-se uma heterogeneidade significativa, com o índice  $\text{I}^2 = 0,99$ . Quanto aos dados do uso de TRS, 57% da amostra necessitou do tratamento e relativo ao desfecho, o principal foi óbito, em 59% da amostra.

**Conclusão:** Comorbidades se sobrepõem ao quadro infeccioso da COVID-19. O prognóstico dos pacientes que necessitaram de TRS devido a LRA foi desfavorável, 7% dos que sobreviveram permaneceram com sequelas necessitando TRS por longo tempo. Conhecer fatores determinantes da doença gera impacto direto no uso de recursos hospitalares e diminui a incidência das complicações e mortalidade.

## SUMMARY

**Objectives:** To study the risk factors associated with AKI in patients with COVID-19, need for Renal Replacement Therapy (RRT) and related outcomes. **Methodology:** Integrative literature review and meta-analysis. Search of bibliographic references in Embase, Medline and Lilacs databases through Pubmed and Scielo, in the period 2019 to 2021. The data were combined with application of the mixed generalized linear model, the following tests were applied: chi-square ( $\text{Chi}^2$ ),  $\text{Tau}^2$  and  $\text{I}^2$ . **Results:** A total of 78 articles were included in the study. 59.4% male, with a mean age of 60.9 years. Hypertension (42%), obesity (29%), *diabetes mellitus* (24%), cardiovascular disease (13%), respiratory and renal disease (8%) were the most prevalent comorbidities. Of the total of 77094 patients, 15603 developed AKI, with a prevalence of 25% (95% CI, 19.0–31.0%), noting a significant heterogeneity, with the index  $\text{I}^2 = 0.99$ . As for data on the use of RRT, 57% of the sample required treatment and regarding the outcome, the main one was death, in 59% of the sample. **Conclusion:** Comorbidities overlap the COVID-19 infectious picture. The prognosis of patients who required RRT due to AKI was unfavorable, 7% of those who survived remained with sequelae requiring RRT for a long time. Knowing the determinant factors of the disease has a direct impact on the use of hospital resources and reduces the incidence of complications and mortality.

**MeSH:** *Acute Kidney Injury; Renal Dialysis; COVID-19.*

## 1 INTRODUÇÃO

A infecção causada pela SARS-CoV-2 (Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2) pode levar a Lesão Renal Aguda (LRA)<sup>1</sup>. Durante internação hospitalar foi relatada média de 11% de desenvolvimento de LRA, com os maiores índices em pacientes gravemente enfermos (média de 23%)<sup>2</sup>.

A patogênese da LRA na COVID-19 é multifatorial, tendo como principais etiologias azotemia pré-renal, lesão tubular aguda, glomerulopatias, microangiopatia trombótica e complicações do tratamento da COVID-19<sup>3</sup>.

Há também fatores de vulnerabilidade renal, como idade, sendo mais prevalente nos idosos, e comorbidades como hipertensão arterial (HA), *diabetes mellitus* (DM) e obesidade<sup>2</sup>. O tratamento com ventilação com pressão positiva contínua (CPPV), suficiente para diminuir o débito urinário, a taxa de filtração glomerular (TFG) e o fluxo sanguíneo renal (RBF), também pode resultar em LRA<sup>4</sup>.

Pacientes com LRA utilizam mais recursos e tem maior tempo de internação hospitalar, afetam a funcionalidade de outros órgãos, dificultando recuperação. Dos internados em UTI pela lesão renal, 5 a 6% necessitam de terapia renal substitutiva (TRS) e a taxa de mortalidade aumenta para 60%<sup>5</sup>. Os sobrevivem tem ainda maior chance de desenvolvimento de doença renal crônica (DRC)<sup>6</sup>.

TRS foi utilizada em 5% dos pacientes em estado crítico por LRA<sup>2</sup>. É recomendado medidas de prevenção e tratamento a partir da triagem de risco, reconhecimento precoce, tratamento oportuno e, se necessário, TRS<sup>7</sup>. O tratamento oportuno deve ser feito em pacientes de alto risco com o uso racional de volume e estabilização hemodinâmica para garantir pressão de perfusão renal suficiente, cautela com o uso de drogas nefrotóxicas e o monitoramento regular da creatinina sérica<sup>7</sup>.

Tempo de internação, TRS, recuperação de função renal, são pontos importantes para a sobrevivência dos pacientes e gestão de recursos hospitalares<sup>8</sup>.

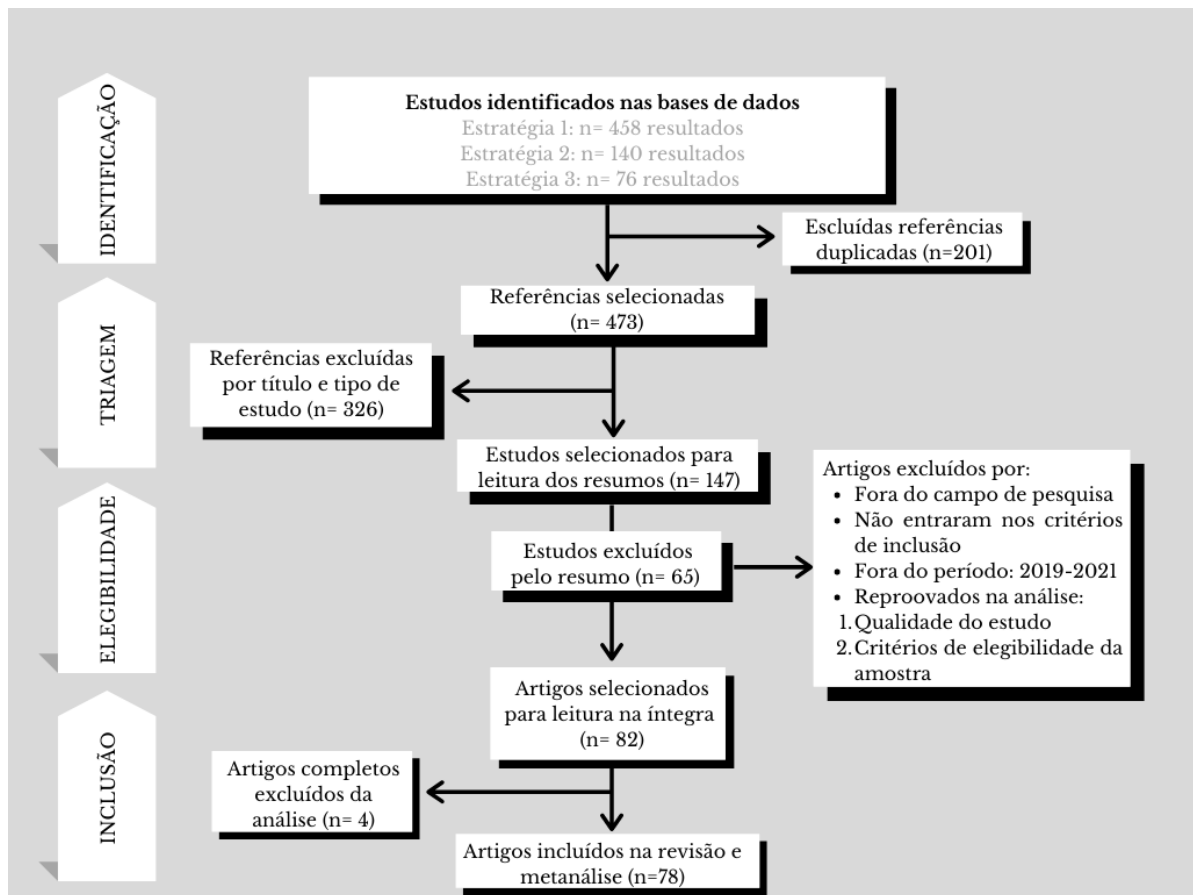
## 2 OBJETIVOS

O objetivo geral foi estudar fatores de risco e comorbidades associados a LRA em pacientes com COVID-19. Os objetivos específicos foram verificar necessidade de TRS em pacientes com COVID-19 que evoluem com LRA e analisar os desfechos dos pacientes com COVID-19 e LRA submetidos a TRS.

### 3 METODOLOGIA

Trata-se de revisão sistemática da literatura e meta-análise qualitativa dos dados coletados. Foram utilizados dados da *Embase*, *Medline* e *Lilacs através do Pubmed* e *Scielo*, publicados no período 2019 a 2021, utilizando as seguintes estratégias: 1 – *COVID-19 AND Acute kidney injury*; 2 – *COVID -19 AND Acute Kidney Injury AND renal replacement therapy*; 3 – *COVID-19 AND Acute kidney injury AND hemodialysis*. A seleção seguiu esquema da figura 1.

**Figura 1:** Fluxograma de seleção dos artigos.



Os critérios de inclusão foram: publicações no período de 2019 a 2021; estudos com pacientes diagnosticados com COVID-19 pela Transcrição Reversa seguida de Reação em Cadeia da Polimerase (RT-PCR); estudos que investigaram a ocorrência de LRA desencadeada pela infecção por COVID-19 e suas complicações; estudos que investigaram a necessidade de TRS em pacientes que evoluíram com LRA decorrente da infecção por COVID-19 e complicações; estudos que avaliaram os fatores de risco que contribuem para a evolução de LRA; estudos que avaliaram o desfecho dos pacientes que evoluíram com LRA e necessitaram de TRS a partir da infecção por COVID-19 e complicações; estudos que utilizaram tratamento proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e sociedades especialistas; estudos primários e descritivos; artigos com metodologia claramente descrita.

Foram excluídos estudos experimentais ou discussões de tratamentos não válidos em estudo para a COVID-19; pacientes que fizeram transplante renal; que envolvam animais; artigos de revisão do tema e relatos de casos.

As variáveis estudadas foram sexo, fatores de risco para LRA, pacientes que evoluíram para LRA, pacientes que necessitaram de TRS, pacientes que recuperaram função renal, pacientes com recuperação parcial da função renal, taxa de mortalidade entre os pacientes que realizaram ou não TRS.

Os dados foram combinados com a aplicação do modelo linear generalizado misto (GLMM, do inglês, *generalized linear mixed model*), que considera os efeitos aleatórios, além dos efeitos fixos usuais. Para avaliar a heterogeneidade dos estudos, foram aplicados os testes: do qui-quadrado ( $\text{Chi}^2$ ),  $\text{Tau}^2$  e  $I^2$ . Para todos os testes, foi adotado o nível de significância de 5% ( $p\text{-valor} < 0,05$ ). A estatística e os gráficos foram realizados com o auxílio do software RStudio.

#### **4 RESULTADOS**

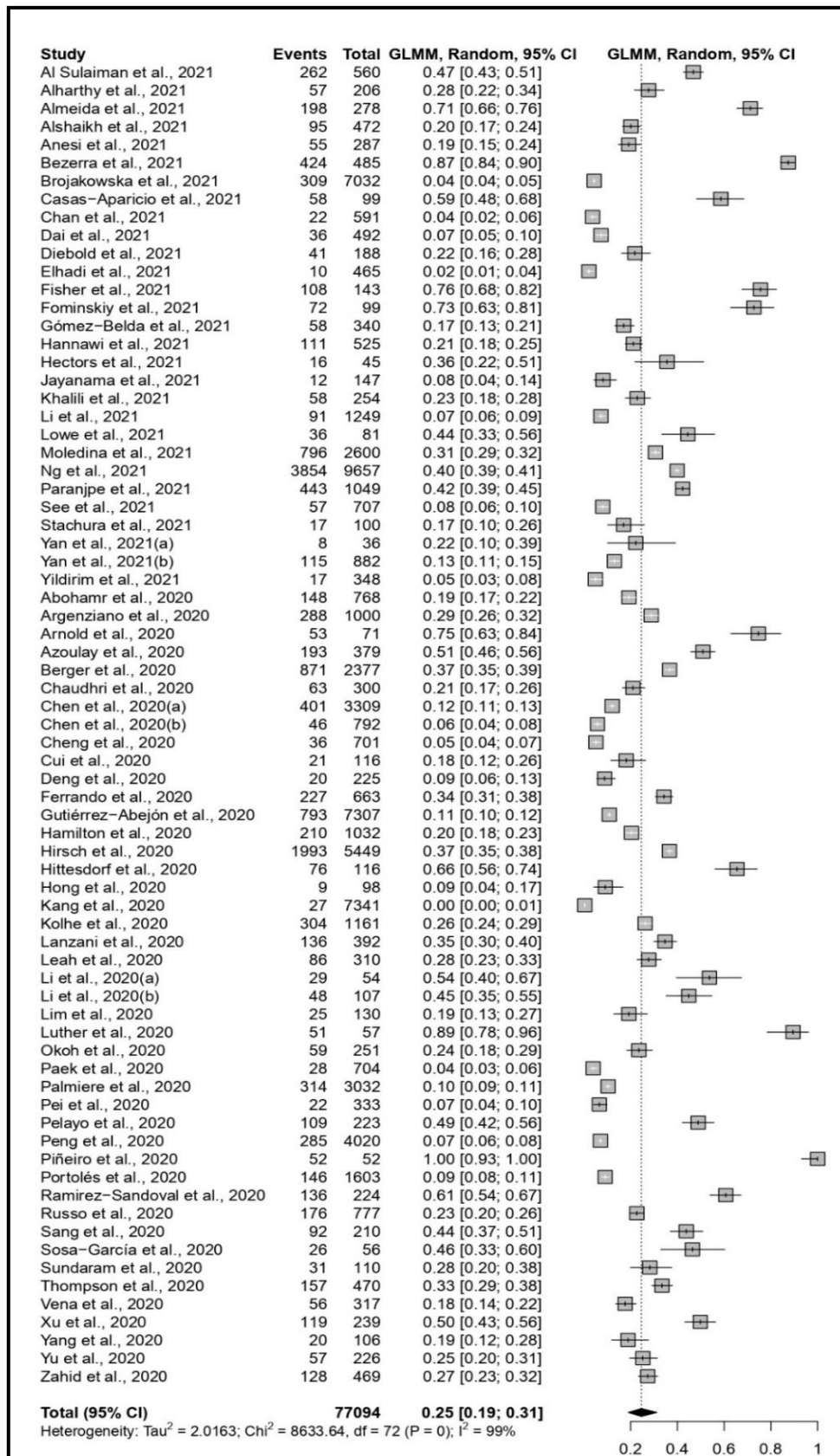
Foram encontrados 674 estudos, sendo 78 incluídos no estudo. A população tinha média de idade de 60,9 anos e 59,4% era do sexo masculino. O estudo englobou 22 países, sendo os mais numerosos a China e os Estados Unidos.

Um total de 70 artigos analisaram as comorbidades em pacientes com COVID-19. As comorbidades mais prevalentes foram HA, observada em uma

amostra de 42% (IC 95%: 38,0–47,0%) dos participantes de 68 artigos (n = 69105) e obesidade, vista em 29% dos indivíduos (IC 95%: 23,0– 35,0%) em 26 estudos (n = 33465). Posteriormente, *diabetes mellitus*, citada em 70 artigos (n = 69105), teve prevalência de 24% da amostra (IC de 95%: 21,0– 28,0%), doença cardiovascular foi observada em 13% da população (IC de 95%: 10,0–16,0%) em 50 artigos (n = 55788), doenças respiratórias tiveram frequência estimada de 8% dos analisados (IC de 95%: 7,0- 10,0%) em 44 artigos (n = 43706) e a DRC em 8% da amostra (IC de 95%: 6,0-12,0%) em 51 estudos (n = 48601). Na análise pela proporção de comorbidades, foi observada heterogeneidade significativa nas estimativas de todas as comorbidades, com índices  $I^2$  variando de 98 a 99%.

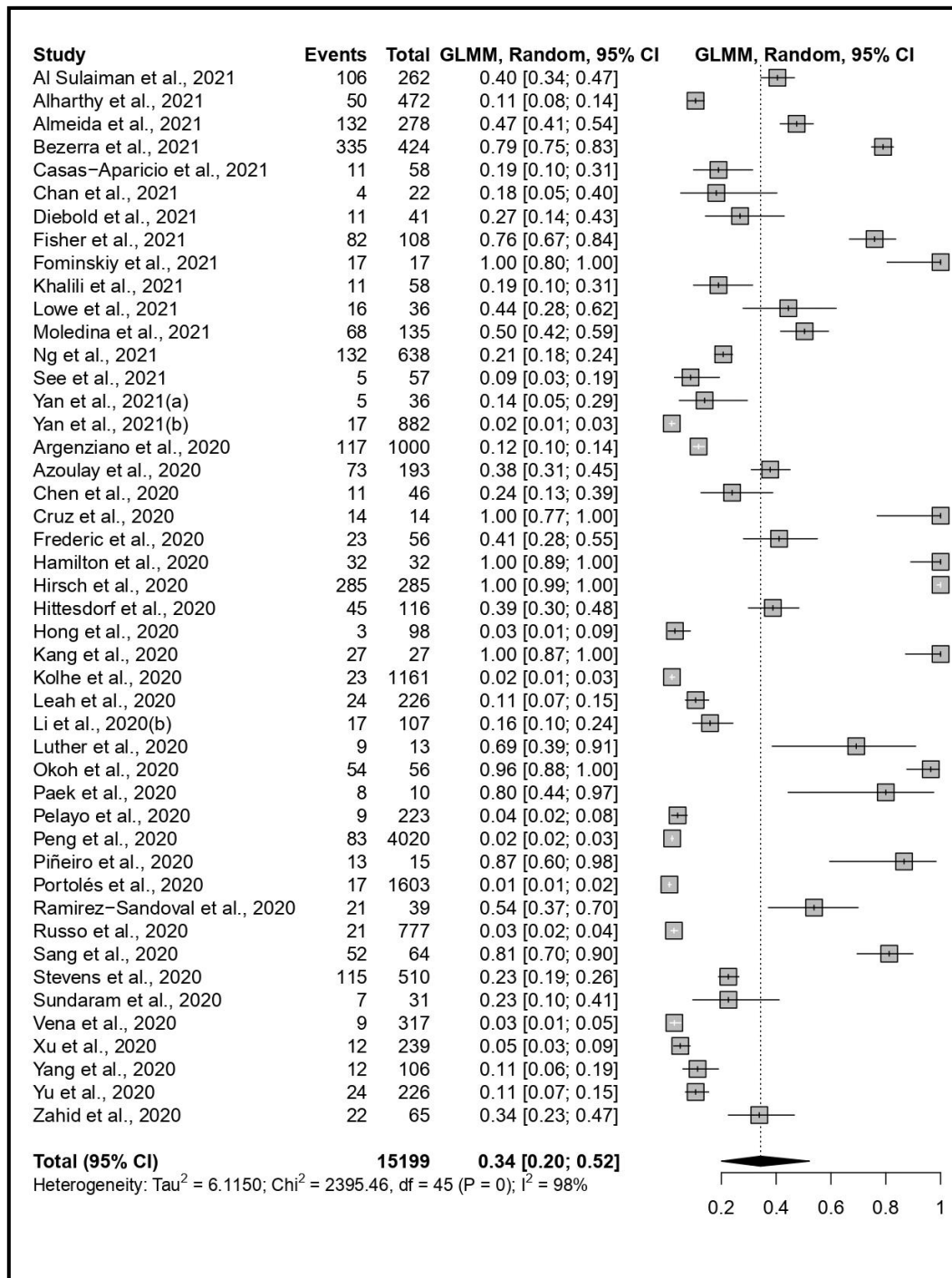
A prevalência de LRA em pacientes com COVID-19 foi de 25% da amostra (Tabela 1). Os desfechos desses pacientes foram analisados, sendo os dois extremos, a recuperação da função renal, observada em 10% da amostra analisada (IC 95%; 5,0-21%), e o óbito, estimado em 15% dos pacientes (IC 95%: 10,0-21,0%). Dos pacientes com COVID-19 que desenvolveram LRA 34% necessitaram de TRS.

Nessa meta-análise 23 artigos avaliaram os desfechos dos pacientes com COVID-19 que foram submetidos a TRS decorrentes de LRA. Os pacientes que foram a óbito durante a realização da TRS compreendem 59% da amostra (Tabela 2), a recuperação renal foi observada em 33% (IC 95%: 21,0- 48,0%) dos pacientes e as sequelas renais foram descritas em 7% (IC 95%: 3,0- 16,0%) da amostragem, necessitando ainda de diálise de longa duração<sup>9</sup>. Esses valores apresentaram uma amostra com heterogeneidade significativa, demonstrando índices de  $I^2$  que variam de 93 a 96.

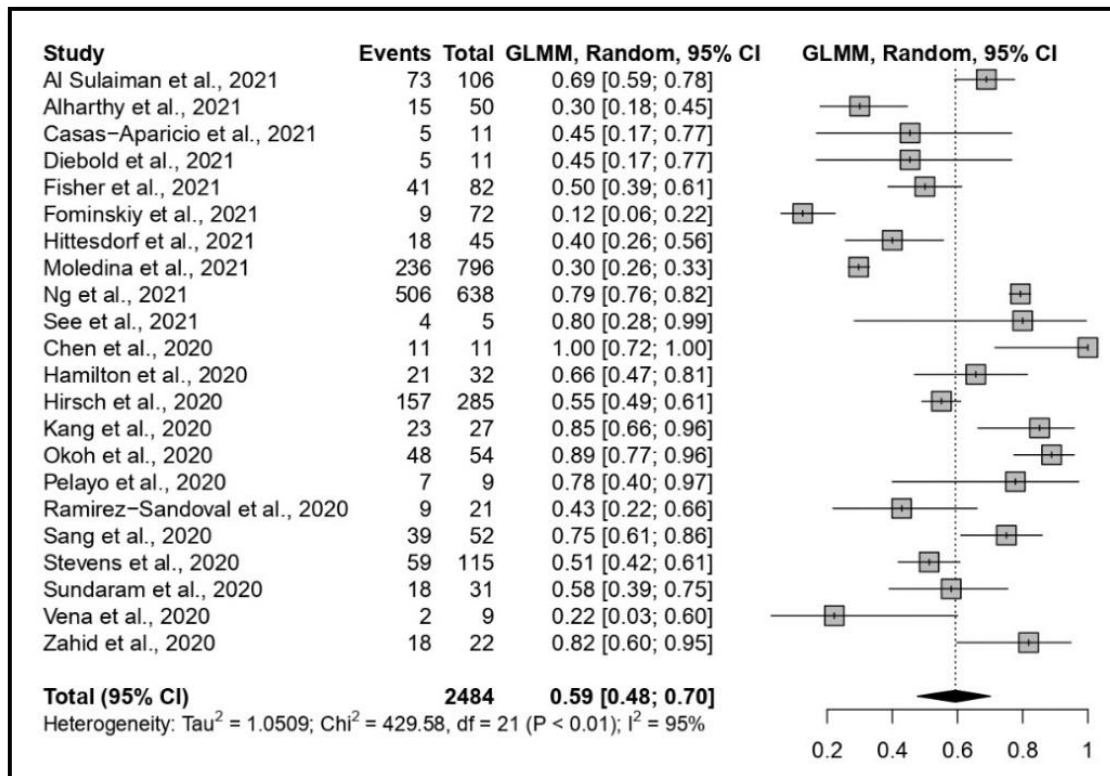


**Tabela 01:** Prevalência da Lesão Renal Aguda





**Tabela 02:** Prevalência do uso de terapia renal substitutiva nos pacientes com Lesão Renal Aguda



**Tabela 03:** Prevalência do número de óbitos nos pacientes em uso de Terapia Renal Substituição

## 5 DISCUSSÃO

Dados relatados, bem como os previamente considerados na literatura, demonstram a forte associação da COVID-19 com as características clínicas dos pacientes. Estudos observaram que mulheres são menos suscetíveis à infecção viral do que homens, possivelmente pela proteção do cromossomo X e dos hormônios sexuais, que desempenham um papel importante na imunidade inata e adaptativa<sup>10</sup>. Além disso, homens tendem a estar associados a maus hábitos de vida, como tabagismo e doenças de base<sup>10</sup>. A maioria dos pacientes (59,4%) era do sexo masculino e estavam mais relacionados a piores evoluções, como danos renais, ou ao óbito.

A idade pode influenciar, também, no contexto da COVID-19 como importante fator de risco, devido, provavelmente, as disfunções imunológicas relacionadas ao processo de envelhecimento, além da associação com outros fatores de risco<sup>11</sup>. Pacientes idosos tendem a apresentar maiores complicações, enfatizando a LRA,

exemplificado por Belda et al.<sup>12</sup>, onde descreveram a LRA aumentada em idosos, com uma chance 2,2 vezes maior do que em pacientes jovens<sup>12</sup>. Morbidades pré-existentes, como HA, a obesidade e o DM, também influenciam diretamente como fatores de risco para o curso da doença, bem como complicações.

Hipertensos são mais propensas a contrair a infecção por COVID-19, ocupando uma posição importante entre as comorbidades vistas, sendo constatada em 42% da população da presente análise. Inicialmente, acreditava-se que os medicamentos anti-hipertensivos, como IECA e BRA, exerceriam causalidade para a alta prevalência do COVID-19, por modular positivamente os receptores ECA 2 e facilitar a entrada do vírus nas células<sup>13</sup>. Entretanto, evidências atuais constataam a não associação desses medicamentos ao risco e à gravidade do COVID-19, sendo não recomendada a descontinuação da medicação<sup>13</sup>. Estudos sugerem, ainda, que a continuidade dos medicamentos anti-hipertensivos reduziu o desenvolvimento de LRA estágio II ou III<sup>14</sup>.

A relação da DM com aumento da gravidade da doença pela infecção por SARS-CoV-2, ocorre devido a uma resposta imune desregulada, o que resulta em uma patologia mais grave e prolongada<sup>15</sup>. Além disso, dois dos receptores do coronavírus, a ECA2 e a DPP4, também transdutores de vias metabólicas, intensificam o curso da doença como também as complicações, ressaltando os danos renais<sup>15</sup>. Segundo Khalili et al.<sup>16</sup>, 22,8% da amostra total do estudo desenvolveu LRA durante a internação, e desses, 62% possuíam DM, além de apresentarem um comprometimento renal mais grave.

A obesidade está relacionada a ocorrência de disfunção imune, maior predisposição à infecção e aumento da mortalidade por sepse<sup>17</sup>. Este quadro predispõe a disfunção endotelial, ocasionando estado inflamatório e de estresse oxidativo, que, mesmo antes da infecção pela COVID-19, afeta significativamente os rins<sup>17</sup>. A sobreposição dessa comorbidade a infecção viral, gera um quadro intensificado de lesão renal<sup>17</sup>. Ng et al.<sup>9</sup> identificaram que nos pacientes com LRA estágio 1 e 2, a obesidade estava presente em 32,4% dos pacientes, enquanto nos de LRA estágio 3, ou seja, nos pacientes que necessitam de diálise, a obesidade estava presente em 44,8%.

Outras comorbidades analisadas foram doenças cardiovasculares, as doenças respiratórias e a DRC. Os pacientes com doença cardíaca são mais propensos a infecção, quando contraem o SARS-CoV-2, podendo desenvolver lesão no miocárdio ocasionada pelo vírus, ocorrendo eventos cardiovasculares agudos e complicações futuras<sup>18</sup>.

Em pacientes com doenças respiratórias prévias, há menor resistência viral além de serem mais propensos a desenvolver síndrome de angústia respiratória, aumentando a necessidade de ventilação mecânica, suporte respiratório que está associada a ocorrência de LRA em 74,7% dos pacientes<sup>9</sup>.

A DRC quando analisada de maneira isolada já apresenta um risco mais elevado de mortalidade dos pacientes, e quando combinado com a LRA, estipula um risco quase 2 vezes maior de morte, em comparação com os pacientes sem danos renais<sup>19</sup>.

Portanto, comorbidades de base se sobrepõem ao quadro infeccioso da COVID-19, e torna o indivíduo susceptível a evoluir para a fase hiper inflamatória da doença e, conseqüentemente, aumenta as chances de desenvolver complicações, como a LRA, que está diretamente ligada ao aumento da mortalidade nos pacientes<sup>17</sup>.

As análises deste estudo constataram forte associação da LRA com a mortalidade em pacientes com COVID-19, sendo um preditor importante para medidas de saúde pública, já que, a partir dos dados analisados, as porcentagens de óbitos (15%) se sobrepuseram as de cura (10%). Os dados quanto a mortalidade dos pacientes com associação de COVID-19 e LRA foram mais baixos do que os esperados, em comparação a outros estudos, como o de Fisher et al.<sup>19</sup>, que relacionaram a LRA ao aumento no risco de óbito hospitalar em comparação com pacientes sem LRA (33,7 vs. 9,3%). Isso se deve, provavelmente, ao acompanhamento da amostra em um espaço curto e limitado de tempo e o seguimento dos mesmos interrompidos ou com dados desconexos, pela falta de simbiose dos programas de saúde, que dificulta o acompanhamento e evolução dos desfechos dos pacientes. Dos 77094 pacientes que foram diagnosticados com LRA, apenas 40078 tiveram relatos sobre os desfechos. Dos pacientes que desenvolveram LRA, 34% desses necessitaram do uso de TRS durante o curso dos estudos, sendo os números similares aos demais encontrados na literatura atual.

TRS são as opções de tratamento consideradas frente ao sinal de gravidade da LRA. Pacientes com LRA estágio 3, pela classificação KDIGO, são considerados elegíveis para a utilização de hemodiálise, método que tem se tornado uma das melhores opções de tratamento<sup>21</sup>. Porém o sistema de saúde da maioria dos países ficou sobrecarregado com a pandemia, o que limitou a empregabilidade maciça dessa prática e necessitou da busca de outras alternativas à diálise convencional, como a diálise peritoneal. Cruz et al.<sup>22</sup> utilizaram cateter de diálise peritoneal e constataram sua segurança e eficácia, além de sinalizar a necessidade de conhecimento mais amplo dos centros de saúde diante dessa prática, e a aplicabilidade mais precoce dessa técnica.

O prognóstico dos pacientes que com a COVID-19 que necessitaram de TRS devido a LRA foram desfavoráveis, com uma taxa de óbito de 59%, um desfecho preocupante ainda mais quando percebemos que 7% dos que sobreviveram ainda permaneceram com sequelas renais, sendo quantificadas pela necessidade de processos de diálise por longo tempo. As sequelas renais são difíceis preditores, já que o acompanhamento desses pacientes a longo prazo é falho e, principalmente no Brasil, as informações médicas dos pacientes não são complementares nos diferentes centros de saúde. Isso gera uma quebra de informações e dificulta assim os estudos, estadiamento e até mesmo o tratamento desses pacientes. Do restante dos pacientes que utilizaram a TRS, 33% evoluíram para recuperação da função renal, no entanto, chamamos atenção para o fato de ainda serem pacientes com risco renal aumentado.

O presente estudo tem limitações. Em primeiro lugar, por se tratar de um estudo qualitativo, por revisão da literatura não podemos fazer inferências sobre relações causais entre exposições e LRA, já que grande parte dos estudos eram observacionais. Em segundo lugar, embora tenhamos ajustado para possíveis fatores de confusão, podem haver potenciais fatores não medidos. Terceiro, o número de referências mesmo sendo representativo em nossa análise ainda é limitado, já que o tema é muito novo na comunidade científica e novas publicações surgem diariamente. Por fim, a escassez de artigos que tragam desfechos completos e a falta de segmento e estadiamento dos pacientes gera uma fragmentação muito grande de dados, que podem camuflar informações importantes, vistas

principalmente na prática clínica de pacientes com COVID-19, como a alta mortalidade quando afeta a parte renal desses pacientes.

## 6 CONCLUSÃO

Concluimos, portanto, que as características clínicas dos pacientes com COVID-19 têm relação com a prevalência, o curso da doença, bem como suas possíveis complicações, dando destaque para as renais. Conhecer fatores determinantes da doença e um tratamento mais eficaz para esses pacientes, gera impacto direto no uso de recursos hospitalares e diminui a incidência das complicações e a mortalidade dos pacientes.

## 7 REFERÊNCIAS

1. Suassuna JHR, Lima EQ, Rocha E, Castro A, Burdmann EA, Carmo LPFD, et al. Technical note and clinical instructions for Acute Kidney Injury (AKI) in patients with Covid-19: Brazilian Society of Nephrology and Brazilian Association of Intensive Care Medicine. *J Bras Nefrol.* 2020;42:22-31. Available from: <<https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-S107>>. Epub 26 Aug 2020. ISSN 2175-8239.
2. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med.* 2020 Jul;46(7):1339-1348. doi: 10.1007/s00134-020-06153-9. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32533197; PMCID: PMC7290076.
3. Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020 Sep;27(5):365-376. doi: 10.1053/j.ackd.2020.09.003. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33308501; PMCID: PMC7574722.
4. Yang X, Tian S, Guo H. Acute kidney injury and renal replacement therapy in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2021 Jan;90:107159. doi:

- 10.1016/j.intimp.2020.107159. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33223467; PMCID: PMC7608016.
5. Li PKT, Burdmann EA, Mehta RL. Injúria renal aguda: um alerta global. *Brazilian Journal of Nephrology* [online]. 2013, v. 35, n. 1, pp. 1-5. Available from: <<https://doi.org/10.5935/01012800.20130001>>. Epub 09 Apr 2013. ISSN 2175-8239.
  6. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012 Mar;81(5):442-8. doi: 10.1038/ki.2011.379. Epub 2011 Nov 23. PMID: 22113526; PMCID: PMC3788581.
  7. Yang XH, Sun RH, Chen DC. [Diagnosis and treatment of COVID-19: acute kidney injury cannot be ignored]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2020 Apr 28;100(16):1205-1208. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200229-00520. PMID: 32145717.
  8. Moitinho MS, Belasco AGDS, Barbosa DA, Fonseca CDD. Acute Kidney Injury by SARS-CoV-2 virus in patients with COVID-19: an integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2020;73 Suppl 2:e20200354. Portuguese, English. doi: 10.1590/0034-7167-2020-0354. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32667578.
  9. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, et al; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis.* 2021 Feb;77(2):204-215.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.002. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32961245; PMCID: PMC7833189.
  10. Hannawi S, Hannawi H, Naeem KB, Elemam NM, Hachim MY, Hachim IY, et al. Clinical and Laboratory Profile of Hospitalized Symptomatic COVID-19 Patients: Case Series Study From the First COVID-19 Center in the UAE. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Feb 26;11:632965. doi: 10.3389/fcimb.2021.632965. PMID: 33718282; PMCID: PMC7952884.
  11. 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.* 2020;51(5):343-348. doi: 10.1159/000507471. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32229732; PMCID: PMC7179524.
12. Gómez-Belda AB, Fernández-Garcés M, Mateo-Sanchis E, Madrazo M, Carmona M, Piles-Roger L, et al. COVID-19 in older adults: What are the differences with younger patients? *Geriatr Gerontol Int.* 2021 Jan;21(1):60-65. doi: 10.1111/ggi.14102. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33264816; PMCID: PMC7753273.
  13. Ren H, Yang Y, Wang F, Yan Y, Shi X, Dong K, et al. Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19. *Cardiovasc Diabetol.* 2020 May 11;19(1):58. doi: 10.1186/s12933-020-01035-2. PMID: 32393351; PMCID: PMC7213552.
  14. Naser MN, Al-Ghatam R., Darwish AH, et al. Fatores de risco, previsões e progressão da lesão renal aguda em pacientes com COVID-19 hospitalizados: Um estudo de coorte retrospectivo observacional. *PLoS One.* 2021; 16 (9): e0257253. Publicado em 29 de setembro de 2021. doi: 10.1371 / journal.pone.0257253
  15. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight.* 2019 Oct 17;4(20):e131774. doi: 10.1172/jci.insight.131774. PMID: 31550243; PMCID: PMC6824443.
  16. Khalili S, Sabaghian T, Sedaghat M, Soroureddin Z, Askari E, Khalili N. Prevalence, Risk Factors and Outcomes Associated with Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized for COVID-19: A Comparative Study between Diabetic and Nondiabetic Patients. *J Diabetes Res.* 2021 Jan 6;2021:6666086. doi: 10.1155/2021/6666086. PMID: 33506050; PMCID: PMC7808817.
  17. BRANDÃO SCS, Godoi ETA, Cordeiro LHO, Bezerra CS, Ramos JOX, Arruda GFA, Lins EM. Obesidade e Risco de COVID-19 Grave. Recife, Brazil, Simone



Brandão. 2020. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/37572>. ISBN: 978-65-00-05032-5

18. Askin L, Tanrıverdi O, Askin, HS. O Efeito da Doença de Coronavírus 2019 nas Doenças Cardiovasculares. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [online]. 2020, v. 114, n.5 pp. 817-822. Disponível em: <<https://doi.org/10.36660/abc.20200273>>. Epub 01 de junho de 2020. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.36660/abc.20200273>.
19. Russo E, Esposito P, Taramasso L, Magnasco L, Saio M, Briano F, et al; GECOVID working group. Kidney disease and all-cause mortality in patients with COVID-19 hospitalized in Genoa, Northern Italy. J Nephrol. 2021 Feb;34(1):173-183. doi: 10.1007/s40620-020-00875-1. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025516; PMCID: PMC7538179.
20. Fisher R, Clarke J, Al-Arifi K, Saha R, Lioudaki E, Mehta R, et al. Provision of acute renal replacement therapy, using three separate modalities, in critically ill patients during the COVID-19 pandemic. An after action review from a UK tertiary critical care centre. J Crit Care. 2021 Apr;62:190-196. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.12.023. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33422809; PMCID: PMC7837302.
21. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney Int Suppl. 2012;2(1):1-138.
22. Vigiola Cruz M, Bellorin O, Srivatana V, Afaneh C. Safety and Efficacy of Bedside Peritoneal Dialysis Catheter Placement in the COVID-19 Era: Initial Experience at a New York City Hospital. World J Surg. 2020 Aug;44(8):2464-2470. doi: 10.1007/s00268-020-05600-4. PMID: 32458021; PMCID: PMC7250539.