Lesão Renal Aguda em doente com Covid-19

Acute kidney injury in patient with Covid-19

Maria Inês Cirne Madureira da Rocha Ascenção

ORIENTADO POR: Doutora Margarida Sarmento Oliveira Dias

REVISÃO TEMÁTICA
1.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

Porto, 2022

Resumo

O desenvolvimento de Lesão Renal Aguda (LRA) é uma das consequências da doença por Coronavírus (Covid-19). A presença de doença crítica foi considerada um fator de risco negativo para a recuperação da LRA, sendo necessárias mais investigações para entender melhor a associação entre a gravidade da LRA e a recuperação da função renal (RFR) a longo prazo. Os doentes com Covid-19 apresentam altos níveis de citocinas pró-inflamatórias que podem desencadear LRA, pelo que são necessárias estratégias eficazes para reduzir/remover citocinas, como por exemplo os tratamentos extracorpóreos. A rabdomiólise também contribui para o desenvolvimento de LRA, sendo que o seu mecanismo exato ainda não foi investigado, mas a alta produção de citocinas pode ser o fator contribuinte. A comunicação entre os órgãos (coração, rins e pulmões) pode contribuir para o desencadeamento da LRA por Covid-19 (LRA-CoV). A exposição a nefrotoxinas (NT) pode instigar/agravar a LRA, tendo implicações na gravidade e RFR do doente. A terapêutica nutricional deve ser precoce e individualizada e deve integrar a abordagem clínica dos doentes com Covid-19. Na LRA-CoV, deve-se seguir as recomendações atuais para o controlo nutricional dos doentes críticos.

Palavras chave: Lesão Renal Aguda, Covid-19, Inflamação

Abstract

The development of Acute Kidney Injury (AKI) is one of the consequences of the Coronavirus disease (Covid-19). The presence of critical illness was considered a negative risk factor for recovery from AKI, and further investigation is needed to better understand the association between AKI severity and long-term recovery of renal function (RRF). Patients with Covid-19 have high levels of pro-inflammatory cytokines that can trigger AKI, so effective strategies are needed to reduce/remove cytokines, such as extracorporeal treatments. Rhabdomyolysis also contributes to the development of AKI, and its exact mechanism has not yet been investigated, but high cytokine production may be a contributing factor. Communication between organs (heart, kidneys and lungs) can contribute to triggering AKI by Covid-19 (AKI-CoV). Exposure to nephrotoxins (NT) can instigate/aggravate AKI, having implications for the patient's severity and RRF. Nutritional therapy must be early and individualized and must integrate the clinical approach of patients with Covid-19. In AKI-CoV, current recommendations for nutritional management of critically ill patients must be followed.

Key words: Acute Kidney Injury, Covid-19, Inflammation

Lista de siglas e acrónimos

Ang – Angiotensina

ASPEN – American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

BRA – Bloqueadores de Recetores da Angiotensina

CCL-2 – Quimiocina ligando 2

CD147 – Cluster de diferenciação 147

Covid-19 – Doença por Coronavírus

DAMP – Padrões Moleculares Associados a Danos

DCV – Doenças Cardiovasculares

DM – Diabetes Mellitus

DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

DPP4 – Dipeptidil Peptidase 4

DRC – Doença Renal Crónica

ECA2 – Enzima Conversora de Angiotensina 2

ESPEN – European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

FR – Função Renal

HD – Hemodiálise

HDVVC – Hemodiálise Veno-Venosa Contínua

HTA – Hipertensão

IECA – Inibidores da enzima conversora de angiotensina

IFN-γ – Interferon Gama

IL – Interleucina

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

LRA – Lesão Renal Aguda

LRA-CoV – Lesão Renal Aguda por Covid-19

NE – Nutrição Entérica

NP – Nutrição Parentérica

NT – Nefrotoxinas

NTA – Necrose Tubular Aguda

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAMP – Padrões Moleculares Associados a Patogéneos

PCR – Proteína C Reativa

PEEP – Pressão Expiratória Final Positiva

RAAS – Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

RFR – Recuperação da Função Renal

SARS-CoV-2 – Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave

SCr – Creatinina Sérica

SCR – Síndrome Cardio-Renal

SDRA – Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

TNF-α - Fator de Necrose Tumoral Alfa

TRS – Terapia Renal Substitutiva

TRSC – Terapia Renal Substitutiva Contínua

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VM – Ventilação Mecânica

Sumário

Resumo i

Abstract ii

Lista de siglas e acrónimos iii

Introdução 1

Objetivos 1

Metodologia 1

Lesão Renal Aguda 2

Mecanismos na base do desenvolvimento da LRA-CoV 4

Análise Crítica e Conclusão 11

Referências 13

Agradecimentos 21

Introdução

A doença por Coronavírus (Covid-19) é uma doença infeciosa[1] que se espalhou de forma célere pelo mundo[2], tornando-se um dos graves problemas de saúde pública[1].

De acordo com as atualizações epidemiológicas semanais da Organização Mundial da Saúde (OMS), até 19 de junho de 2022 foram confirmados 536.838.970 casos de Covid-19 e 6.317.653 mortes por Covid-19, globalmente[3]. Indivíduos a partir dos 65 anos[4], com hipertensão (HTA), doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), diabetes mellitus (DM) e doenças cardiovasculares (DCV)[5] têm um maior risco de desenvolver a forma grave da infeção[4]. A sua principal causa de mortalidade é a insuficiência respiratória (69,5%)[5], como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)[1], sepsis ou falência multiorgânica (28%), insuficiência cardíaca (14,6%) e renal (3,7%)[5]. Embora a insuficiência respiratória seja a característica principal do Covid-19, o rim é o segundo órgão mais afetado[6]. Uma das consequências do Covid-19 é o desenvolvimento de Lesão Renal Aguda (LRA)[7].

Objetivos

Os objetivos desta revisão são descrever as evidências do desenvolvimento da LRA em doentes com Covid-19, assim como os diversos tratamentos da LRA nestes doentes.

Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura, através da pesquisa bibliográfica nas bases de dados Pubmed e Google Académico, sendo que os termos de pesquisa

usados foram “acute kidney injury”, “acute kidney disease” e “Covid-19”. Depois, algumas referências citadas foram retiradas dos artigos pré-selecionados devido à relevância do tema. Não foram aplicados filtros de pesquisa, dando prioridade aos estudos mais recentes.

Lesão Renal Aguda

A LRA é caracterizada pela súbita perda da função renal (FR) excretora e é diagnosticada pelo acúmulo de produtos finais do metabolismo de nitrogénio (ureia e creatinina) e pela redução do débito urinário ou ambas[8], sendo limitada a uma duração de 7 dias[9]. É frequentemente acompanhada pelo aumento das concentrações de potássio e fosfato[8]. Segundo a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) é definida como o aumento da creatinina sérica (SCr) $\geq$ 0,3 mg/dl ($\geq$ 26,5 μmol/l) em 48 horas; ou aumento na SCr $\geq$ 1,5 vezes a linha de base, que se sabe/julga ter ocorrido nos 7 dias anteriores; ou o volume de urina < 0,5 ml/kg/h por 6 horas[10].

A LRA associa-se a um maior tempo de internamento[11], desenvolvimento e/ou agravamento de comorbilidades[12] e dos custos de cuidados de saúde[11], sendo a sua fisiopatologia multifatorial[12]. As taxas de LRA-CoV variam significativamente entre os estudos e as regiões, sendo que a sua incidência em doentes hospitalizados varia entre 20%[12] e 37%[7], sendo maior em doentes críticos[13] e, nos que necessitam de cuidados na Unidade de terapia intensiva (UTI) (superior a 50%)[12].

Estudos demonstraram que doentes idosos, do sexo masculino, com comorbilidades subjacentes (DM, HTA, DCV, DPOC, obesidade, síndrome metabólica e doença renal crónica (DRC)), população negra, com o gene da

APOL1, polimorfismos da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2)[12, 14, 15] e, também a necessidade de ventilação mecânica (VM), de vasopressores e os doentes com níveis altos de biomarcadores inflamatórios (proteína C reativa (PCR), Interleucina (IL)-6 e a ferritina)[16, 17] têm um maior risco de desenvolver LRA[12, 15, 16].

A LRA-CoV relaciona-se de forma independente[18] com a morbilidade e mortalidade[12]. Num estudo, a taxa de mortalidade dos doentes com LRA-CoV foi 5,3 vezes maior do que quem não a desenvolveu[19]. A mortalidade é mais alta quando acompanhada de disfunção orgânica, nomeadamente nos pulmões e rins[20]. As citocinas pró-inflamatórias (interferon gama (IFN-γ), fator de necrose tumoral (TNF)-α, IL-6 e a IL-8)[12, 21], os padrões moleculares associados a danos (DAMPs), os padrões moleculares associados a patogénos (PAMPs), incluindo as endotoxinas e as partículas de Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2)[12] e os altos níveis de dímero D[22] contribuem para a mortalidade em doentes críticos com Covid-19[12]. Num estudo, a DRC foi considerada uma das comorbilidades mais prevalentes associadas à mortalidade por Covid-19[23], estando também associada à DM, HTA e obesidade que, por si só também contribuem para a mortalidade[16]. Elevadas taxas de proteinúria e hematúria têm sido detetadas em doentes hospitalizados com Covid-19[13], sendo que num estudo, a sua incidência em doentes críticos (81% e 69%) foi quase duas vezes maior, em comparação a doentes moderados (44% e 33%)[24]. Num estudo, em doentes com Covid-19, a taxa de mortalidade nos doentes afetados a nível renal (hematúria e proteinúria) foi mais de nove vezes maior do que nos doentes não afetados a nível renal (11,2% vs 1,2%)[24].

A presença de doença crítica foi considerada um fator de risco negativo para a recuperação da LRA[13]. Num estudo, em doentes com FR basal normal, a recuperação da FR (RFR) completa após LRA-CoV associou-se a um menor risco de eventos cardiovasculares a longo prazo, em comparação com os doentes que não recuperaram totalmente a sua FR[25]. A RFR após a LRA está associada a um menor risco de morte ou outros desfechos renais adversos após a alta hospitalar[26]. Se a RFR for tardia, é um fator de risco de mortalidade em doentes com Covid-19[14]. Tendo em conta a notável e alta gravidade da LRA em doentes hospitalizados com Covid-19, é vital avaliar a RFR desses doentes[27], mesmo após a alta hospitalar[12]. O agravamento da LRA pode estar associado a uma disfunção renal persistente, a uma RFR tardia e/ou à necessidade de Terapia Renal Substitutiva (TRS) a longo prazo. Num estudo, em doentes com LRA-CoV, 35% destes doentes apresentaram disfunção renal no momento da alta hospitalar. São necessárias mais investigações para entender melhor a associação entre a gravidade da LRA e a RFR a longo prazo[27].

Mecanismos na base do desenvolvimento de LRA-CoV

Em doentes com HTA, DM e DRC, a ativação do Sistema Renina-Angiotensina (RAAS) associa-se à deficiência da ECA2[28]. A ECA2 converte a angiotensina (Ang) II em Ang (1-7) e está presente nas células epiteliais tubulares renais e nos padócitos como um recetor para a entrada do SARS-CoV-2 e, assim o vírus pode afetar diretamente as células tubulares renais e os padócitos e iniciar a infiltração de macrófagos para ampliar o dano tubular[24]. O bloqueio do RAAS com inibidores da ECA (IECA), bloqueadores de recetores da Ang (BRAs) ou bloqueadores dos recetores mineralocorticoides aumentou a expressão e

atividade da ECA2 em ratos[29-31], podendo ser crucial no Covid-19[13]. Assim, a população em maior risco de desenvolver a forma grave do Covid-19 são os doentes que normalmente usam IECA/BRA[13]. Todavia, um estudo não encontrou associação entre o Covid-19 e o uso de IECA/BRAs em doentes com Covid-19 grave ou fatal[13]. As diretrizes atuais recomendam o uso desses agentes no Covid-19, exceto se houver contraindicação, como em casos de hipotensão ou LRA[13]. Recentemente demonstrou-se que o SARS-CoV-2 consegue invadir as células alvo com a ajuda da glicoproteína transmembrana cluster de diferenciação 147 (CD147) que é altamente expressa nas células inflamatórias e nas células epiteliais tubulares proximais[32]. A CD147 induz a libertação de citocinas como a IL-18[33] e tem um papel crucial em diferentes doenças renais[34, 35]. Outra forma de entrada do vírus na célula é pelas células imunes (macrófagos ou padócitos)[7] ou pelo recetor da dipeptidil peptidase (DPP4), sendo que o eixo ECA2/DPP4 interage na patogénese da LRA[36]. O uso de inibidores do DPP4 atenua a infeção por Covid-19[37].

Os doentes com Covid-19 apresentam altos níveis de citocinas e quimiocinas (IL-21, IL-8, TNF-α, IL-6, IL-1β, quimiocina ligando 2 (CCL-2), -3, -5), também denominado de "cytokin storm"[38]. Estudos revelaram que o aumento das citocinas pró-inflamatórias pode prejudicar diretamente a função orgânica dos doentes com a forma moderada a grave do Covid-19, tendo como consequência descompensação, disfunção orgânica e morte[14] e, a nível renal pode induzir sepsis, choque sético, hipoxia e rabdomiólise, de forma direta ou indireta[39]. Na "cytokin storm", a LRA pode ser desenvolvida através da lesão endotelial sistémica, do aumento da permeabilidade vascular, da depleção do volume

intravascular e da inflamação intrarrenal[40] e pode agravar o ambiente inflamatório e aumentar o risco de morte[13]. A IL-6 é a que tem um papel nocivo mais relevante, que induz as células endoteliais renais a segregar quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias e induz um aumento da permeabilidade vascular renal, desempenhando um papel crucial na disfunção microcirculatória[41]. Um estudo referiu que a sua supressão pode ser benéfica em doentes com Covid-19[39]. São necessárias estratégias eficazes para reduzir/remover citocinas para prevenir lesões orgânicas, podendo regular negativamente a resposta inflamatória, diminuir a lesão pulmonar e melhorar a sobrevivência dos indivíduos[39]. É o exemplo dos tratamentos extracorpóreos, como a hemoperfusão, em casos críticos de Covid-19[39], que é uma técnica de filtragem do sangue em meio extracorpóreo para remover citocinas inflamatórias, DAMPs, PAMPs e partículas do SARS-CoV-2[12], mas há evidências limitadas sobre os seus resultados, sendo necessário determinar a sua eficácia e segurança[39]. As membranas de ponto de corte médio e/ou alto na hemodiálise veno-venosa contínua (HDVVC) podem ser usadas para remover citocinas e controlar a LRA e outras complicações do Covid-19[40]. As formas convectivas da TSR por hemofiltração têm sido recomendadas como melhores para remover as citocinas, mas não demonstraram melhores resultados do que as formas difusivas (hemodiálise (HD))[42].

Outro mecanismo que contribui para o desenvolvimento de LRA é a rabdomiólise, que é uma lesão grave do tecido muscular esquelético, que juntamente com a libertação subsequente de produtos de degradação no sangue podem desencadear LRA [43, 44]. Num estudo, apresentou uma incidência

entre 7-20% em doentes com LRA-CoV[24, 45]. Tem uma potencial nefrotoxicidade na LRA-CoV através da precipitação de mioglobina e libertação de radicais livres[46, 47]. O mecanismo exato da rabdomiólise devido ao Covid-19 ainda não foi investigado, mas a alta produção de citocinas pode ser o fator contribuinte[39].

Outro mecanismo referido em vários estudos foi o *crosstalk* entre órgãos, que é uma comunicação mediada por fatores de sinalização como as citocinas (IL-1, IL-1β, IL-6, TNFα)[12, 48], os fatores de crescimento e a libertação de DAMPs do tecido lesionado[12]. A síndrome cardio-renal (SCR) envolve os rins e o coração, em que uma disfunção num dos órgãos pode afetar o outro órgão, o que pode estar associado à LRA-CoV[39]. Por exemplo, a miocardite induzida pelo Covid-19 afeta negativamente o débito cardíaco e compromete a perfusão de órgãos-alvo, como por exemplo o rim, o que pode contribuir para o desenvolvimento da LRA[39]. A IL-6 está relacionada com o desenvolvimento de SCR[13] e, um estudo sugeriu que o uso do anticorpo humanizado anti-recetor da IL-6 (Tocilizumabe)[49], em doentes com a forma grave do Covid-19, pode bloquear a IL-6, diminuir a taxa de mortalidade e a necessidade de ventilação[50-52], mas ainda não há dados a nível renal[13]. A hipoxemia aguda pode alterar a FR e aumentar a resistência vascular renal[53, 54], o que contribui para a hipoperfusão renal[55] e lesão tubular aguda[56]. Além disso, após o desenvolvimento da LRA, foi relatado um aumento de citocinas inflamatórias, como a IL-6, como consequência da redução da depuração renal e o aumento da sua produção, contribuindo para a insuficiência respiratória via crosstalk rim-pulmão[57]. A necrose tubular aguda (NTA) é a alteração patológica mais

comum em doentes com LRA[35, 58, 59]. A NTA isquémica consequente à hipoxia pode contribuir para o comprometimento da FR[13]. A instabilidade hemodinâmica, por exemplo em doentes com SCR precedida por lesão miocárdica[60] ou a "cytokine storm" induzida pelo Covid-19[61], diminui a perfusão renal e até 80% dos doentes com NTA requerem TRS[58].

O desenvolvimento de LRA em doentes com SDRA pode ser desencadeado pela gravidade do Covid-19, a DM e a idade avançada[62]. Num estudo, 11,8% dos doentes com LRA-CoV desenvolveu SDRA[14]. A LRA induzida pela SDRA pode ser via inflamação e libertação de fatores circulantes que podem interagir com as células renais e danificá-las[63]. Alguns estudos sugeriram que doentes com a forma grave da doença respiratória tinham um maior risco de desenvolver LRA, sendo visível uma maior incidência em doentes com SDRA e necessidade de VM[64-67]. Uma das técnicas mais usadas para melhorar o quadro clínico da SDRA associada ao Covid-19 é o aumento da pressão expiratória final positiva (PEEP), que resulta no aumento da pressão intratorácica e pode aumentar a pressão venosa renal, reduzir a filtração glomerular e a perfusão renal[68] e pode ser amplificada se a pressão intra-abdominal for alta, como no caso da sobrecarga de fluídos[69].

A exposição a nefrotoxinas (NT) pode instigar/agravar a LRA, tendo implicações na gravidade e RFR do doente[70, 71], sendo que num estudo, a sua incidência foi de 14,7% em doentes com LRA-CoV[14]. Muitos medicamentos ou os seus metabolitos recomendados para tratar o Covid-19 são eliminados e/ou metabolizados pelos rins e necessitam de ajuste da sua dose ou são

contraindicados quando o doente está a realizar TRS ou quando a sua FR está comprometida[12].

O Remdesivir tem uma potente atividade antiviral in vitro contra o SARS-CoV-2 ao inibir a RNA polimerase dependente de RNA[72] e é predominantemente excretado via renal[16]. A sua eficácia foi evidenciada em alguns estudos, mas pode exercer efeitos nefrotóxicos ao induzir lesão mitocondrial nas células epiteliais dos túbulos renais, o que é mais provável após uma exposição prolongada ou em altas doses[16]. Um estudo revelou uma nefrotoxicidade, com um risco 20 vezes maior de desenvolver LRA com o uso do remdesivir em vez de outros medicamentos usados no Covid-19 (hidroxicloroquina, tocilizumabe e lopinavir/ritonavir)[73].

O Lopinavir/Ritnavir é um agente antiviral usado para tratar o Covid-19[74], mas um estudo não encontrou benefícios[75] e, outro estudo detetou casos de LRA, em doses baixas[76].

O uso descontrolado de medicamentos analgésicos, como os anti-inflamatórios não esteroides no controlo e tratamento de doentes com Covid-19, pode desencadear LRA ao inibir a prostaglandina vasodilatadora[77].

Os corticosteroides foram a única classe de medicamentos que demonstrou ter benefícios na sobrevivência dos doentes com Covid-19[78], como a melhoria do prognóstico geral, associado a uma recuperação mais célere, a uma menor exposição a biomarcadores e drogas que retardariam a RFR[14]. Embora possam atenuar a inflamação pulmonar e reduzir a incidência da SDRA, os seus danos potenciais, como a diminuição da depuração viral e o aumento do risco de infeção secundária, podem superar os seus benefícios[79].

A terapêutica nutricional precoce e individualizada deve ser parte integrante da abordagem clínica dos doentes com Covid-19[80]. No doente crítico com Covid-19, o tempo de internamento e o período pós-doença crítica é prolongado, pelo que é expectável estes doentes apresentarem uma sarcopenia marcada e deterioração do estado nutricional[81]. Nos doentes com multimorbilidade com Covid-19, a Nutrição Entérica (NE) deve ser considerada quando as necessidades nutricionais não podem ser satisfeitas por via oral[80]. Se a alimentação entérica estiver contraindicada, a Nutrição Parentérica (NP) deve ser iniciada o mais precocemente possível, de acordo com as recomendações da European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) e da American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)[82, 83]. É crucial monitorizar a terapêutica nutricional destes doentes, pois podem apresentar disfunção gastrointestinal, como vómitos, náuseas e diarreia[80]. Estas manifestações clínicas podem levar a perdas significativas de fluídos causando depleção do volume, que é um fator crucial no desenvolvimento de LRA. A hipovolémia pode levar a azotemia pré-renal, sendo que um estudo reportou uma incidência de 9-10% responsável pela LRA-CoV[45]. De modo a evitar a ocorrência de hipovolémia, é crucial ter um cuidado individualizado no controlo dos fluídos[84].

Na LRA-CoV, deve-se seguir as recomendações atuais para o controlo nutricional dos doentes críticos[10, 82, 85, 86]. A ingestão de proteínas deve ser aumentada de forma gradual até atingir os valores entre 1,3-1,5 g/kg/dia, caso não necessitem de TRS. Se necessitarem de TRS intermitente deve ser entre 1,0-1,5 g/kg/dia e, se for de forma contínua deve ser até 1,7 g/kg/dia.

A NE é preferível à NP, sendo que a posição prona não é considerada uma contraindicação à NE[10, 87].

Uma das técnicas de suporte da FR é a realização de TRS. O desenvolvimento da disfunção renal e a necessidade de TRS são preditores de mau prognóstico[13]. A decisão de iniciar a TRS deve ser individualizada e consoante a situação clínica do doente e não o seu grau de LRA ou de FR[10, 88]. A escolha da modalidade correta de TRS depende da disponibilidade dos recursos do local, pois não se conhece nenhum benefício claro de cada modalidade. Todavia, a Terapia Renal Substitutiva Contínua (TRSC) consegue ser mais bem tolerada em doentes com instabilidade hemodinâmica e facilita o controlo do volume dos fluídos e da nutrição[10]. A dose da TRS deve ser baseada nas recomendações da KDIGO e ajustada de acordo com as mudanças no estado clínico, fisiológico e/ou metabólico do doente[10, 89, 90]. Como o Covid-19 geralmente leva a hipercoagulabilidade, ao usar TRSC, um estudo sugeriu o uso de HDVVC ou de hemodiafiltração veno-venosa contínua para reduzir a fração de filtração e o risco de coagulação do circuito. É crucial ter em atenção o desenvolvimento de inflamação, de instabilidade hemodinâmica, da ativação do complemento e de trombose como efeito da TRS, pois podem prejudicar ainda mais o curso normal da LRA[39].

Análise Crítica e Conclusões

É crucial entender de que forma a LRA pode afetar a sobrevivência dos doentes e os seus resultados renais[15, 91]. Os doentes com LRA-CoV, independentemente de necessitarem de TRS ou de terem uma RFR total, devem ser acompanhados a curto e a longo prazo de modo a avaliar a sua FR de forma contínua[18].

Atualmente, não há uma terapia específica disponível para tratar a LRA-CoV, sendo necessárias mais investigações de forma a melhorar e incrementar a nossa compreensão sobre o envolvimento renal para identificar estratégias de diagnóstico, prognóstico e terapêuticas[39]. Se a LRA não for tratada e se não houver RFR, o estado nutricional do doente fica ainda mais comprometido, sendo necessário um maior tempo de acompanhamento do doente a longo prazo. Sendo o Covid-19 uma doença desconhecida, a fisiopatologia das suas manifestações clínicas, como a LRA, ainda não está bem estudada, o que torna difícil tirar conclusões. O impacto a nível do estado nutricional do doente ainda foi pouco estudado. Portanto, são necessárias mais investigações de modo a compreender melhor estas questões.

Referências

1. Rehman SU, Rehman SU, Yoo HH. COVID-19 challenges and its therapeutics. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2021; 142:112015.

2. Yang Z, Zhang S, Tang Y-P, Zhang S, Xu D-Q, Yue S-J, et al. Clinical Characteristics, Transmissibility, Pathogenicity, Susceptible Populations, and Re-infectivity of Prominent COVID-19 Variants. Aging and disease. 2022; 13(2):402.

3. World Health Organization COVID-19 weekly epidemiological update, edition 97, 22 June 2022. 2022

4. Zhang J-j, Dong X, Cao Y-y, Yuan Y-d, Yang Y-b, Yan Y-q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020; 75(7):1730-41.

5. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R, et al. Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. European journal of pharmacology. 2020; 883:173375.

6. Li Y, Hu Y, Yu J, Ma T. Retrospective analysis of laboratory testing in 54 patients with severe-or critical-type 2019 novel coronavirus pneumonia. Laboratory investigation. 2020; 100(6):794-800.

7. Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology and pathology of acute kidney injury in patients with COVID-19. Advances in Chronic Kidney Disease. 2020; 27(5):365-76.

8. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. The Lancet. 2012; 380(9843):756-66.

9. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders H-J. Acute kidney injury. Nature reviews Disease primers. 2021; 7(1):1-17.

10. http://www.kidney-international.org

11. Silver SA, Long J, Zheng Y, Chertow GM. Cost of acute kidney injury in hospitalized patients. Journal of hospital medicine. 2017; 12(2):70-76.

12. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nature reviews nephrology. 2020; 16(12):747-64.

13. Ertuglu L, Kanbay A, Afşar B, Elsürer Afşar R, Kanbay M. COVID-19 and acute kidney injury. TUBERKULOZ VE TORAK-TUBERCULOSIS AND THORAX. 2020; 68(4)

14. Marques F, Gameiro J, Oliveira J, Fonseca JA, Duarte I, Bernardo J, et al. Acute kidney disease and mortality in acute kidney injury patients with COVID-19. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(19):4599.

15. 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.

16. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. Nature Reviews Nephrology. 2021; 17(11):751-64.

17. Peng S, Wang H-Y, 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. 2020; 35(12):2095-102.

18. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, et al. Outcomes among patients hospitalized with COVID-19 and acute kidney injury. American Journal of Kidney Diseases. 2021; 77(2):204-15. e1.

19. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. medRxiv. 2020:2020.02.08.20021212.

20. Fabrizi F, Alfieri CM, Cerutti R, Lunghi G, Messa P. COVID-19 and acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Pathogens. 2020; 9(12):1052.

21. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. EBioMedicine. 2020; 55:102763.

22. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Journal of thrombosis and haemostasis. 2020; 18(5):1094-99.

23. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. Nature. 2020; 584(7821):430-36.

24. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang C, Yu C, et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. Journal of the American Society of Nephrology. 2020; 31(6):1157-65.

25. Omotoso BA, Abdel-Rahman EM, Xin W, Ma JZ, Scully KW, Arogundade FA, et al. Acute kidney injury (AKI) outcome, a predictor of long-term major adverse cardiovascular events (MACE). Clinical nephrology. 2016; 85(1):1-11.

26. Pannu N, James M, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Network AKD. Association between AKI, recovery of renal function, and long-term outcomes

after hospital discharge. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2013; 8(2):194-202.

27. Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP, et al. Uma revisão da Covid-19 e lesão renal aguda: da fisiopatologia aos resultados clínicos. Brazilian Journal of Nephrology. 2021;43(4):551-7

28. Chueh T-I, Zheng C-M, Hou Y-C, Lu K-C. Novel evidence of acute kidney injury in COVID-19. Journal of Clinical medicine. 2020; 9(11):3547.

29. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effects of renin-angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors. Kidney international. 2005; 68(5):2189-96.

30. Buckley LF, Cheng JWM, Desai A. Cardiovascular Pharmacology in the Time of COVID-19: A Focus on Angiotensin-Converting Enzyme 2. J Cardiovasc Pharmacol. 2020; 75(6):526-29.

31. Karram T, Abbasi A, Keidar S, Golomb E, Hochberg I, Winaver J, et al. Effects of spironolactone and eprosartan on cardiac remodeling and angiotensin-converting enzyme isoforms in rats with experimental heart failure. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2005; 289(4):H1351-H58.

32. 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.

33. Venkatesan B, Valente AJ, Prabhu SD, Shanmugam P, Delafontaine P, Chandrasekar B. EMMPRIN activates multiple transcription factors in cardiomyocytes, and induces interleukin-18 expression via Rac1-dependent PI3K/Akt/IKK/NF-κB andMKK7/JNK/AP-1 signaling. Journal of molecular and cellular cardiology. 2010; 49(4):655-63.

34. Wang K, Chen W, Zhou Y-S, Lian J-Q, Zhang Z, Du P, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. bioRxiv preprint. Link: https://bit ly/3eREs3e. 2020

35. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney international. 2020; 98(1):219-27.

36. Soleimani M. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infection: direct effect of virus on kidney proximal tubule cells. International journal of molecular sciences. 2020; 21(9):3275.

37. Bardaweel SK, Hajjo R, SABBAH A. Sitagliptin: a potential drug for the treatment of COVID-19? Acta Pharmaceutica. 2021; 71(2):175-84.

38. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. Journal of pharmaceutical analysis. 2020; 10(2):102-08.

39. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyani S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. Reviews in medical virology. 2021; 31(3):e2176.

40. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. Nature Reviews Nephrology. 2020; 16(6):308-10.

41. Desai TR, Leeper NJ, Hynes KL, Gewertz BL. Interleukin-6 causes endothelial barrier dysfunction via the protein kinase C pathway. Journal of surgical research. 2002; 104(2):118-23.

42. Hassanein M, Thomas G, Taliercio J. (2020) Management of acute kidney injury in COVID-19. Cleveland Clinic Journal of Medicine.
doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc034

43. Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. New England Journal of Medicine. 2009; 361(1):62-72.

44. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. Critical Care. 2014; 18(3):1-8.

45. Mohamed MM, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute kidney injury associated with coronavirus disease 2019 in urban New Orleans. Kidney360. 2020; 1(7):614.

46. Geng Y, Ma Q, Du Y-s, Peng N, Yang T, Zhang S-y, et al. Rhabdomyolysis is associated with in-hospital mortality in patients with COVID-19. Shock (Augusta, Ga). 2021; 56(3):360.

47. Joannidis M, Forni LG. Severe viral infection and the kidney: lessons learned from the H1N1 pandemic. Springer; 2011. 729-31.

48. Armutcu F. Organ crosstalk: the potent roles of inflammation and fibrotic changes in the course of organ interactions. Inflammation Research. 2019; 68(10):825-39.

49. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. Immunotherapy. 2016; 8(8):959-70.

50. Alzghari SK, Acuña VS. Supportive treatment with tocilizumab for COVID-19: a systematic review. Journal of Clinical Virology. 2020; 127:104380.

51. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2020; 117(20):10970-75.

52. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. Journal of medical virology. 2020; 92(7):814-18.

53. Legrand M, Mik EG, Johannes T, Payen D, Ince C. Renal hypoxia and dysoxia after reperfusion of the ischemic kidney. Molecular medicine. 2008; 14(7):502-16.

54. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, Liazydi A, Schlemmer B, Brun-Buisson C, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. Intensive care medicine. 2011; 37(1):68-76.

55. Fogagnolo A, Grasso S, Dres M, Gesualdo L, Murgolo F, Morelli E, et al. Focus on renal blood flow in mechanically ventilated patients with SARS-CoV-2: a prospective pilot study. Journal of clinical monitoring and computing. 2022; 36(1):161-67.

56. Vasquez-Bonilla WO, Orozco R, Argueta V, Sierra M, Zambrano LI, Muñoz-Lara F, et al. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. Human pathology. 2020; 105:74-83.

57. Hall A, Busse LW, Ostermann M. Angiotensin in critical care. Critical Care. 2018; 22(1):1-6.

58. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19–associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. Journal of the American Society of Nephrology. 2020; 31(9):1948-58.

59. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. Kidney international. 2020; 98(5):1296-307.

60. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The lancet. 2020; 395(10223):497-506.

61. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. Cellular & molecular immunology. 2020; 17(6):613-20.

62. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. Annals of intensive care. 2019; 9(1):1-10.

63. Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, Gesualdo L, Stallone G, Ronco C, et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. Critical Care. 2020; 24(1):1-3.

64. Zahid U, Ramachandran P, Spitalewitz S, Alasadi L, Chakraborti A, Azhar M, et al. Acute kidney injury in COVID-19 patients: an inner city hospital experience and policy implications. American journal of nephrology. 2020; 51(10):786-96.

65. Doher MP, De Carvalho FRT, Scherer PF, Matsui TN, Ammirati AL, Da Silva BC, et al. Acute kidney injury and renal replacement therapy in critically ill COVID-19 patients: risk factors and outcomes: a single-center experience in Brazil. Blood purification. 2021; 50(4-5):520-30.

66. Lim J-H, Park S-H, Jeon Y, Cho J-H, Jung H-Y, Choi J-Y, et al. Fatal outcomes of COVID-19 in patients with severe acute kidney injury. Journal of clinical medicine. 2020; 9(6):1718.

67. Ghosn M, Attallah N, Badr M, Abdallah K, De Oliveira B, Nadeem A, et al. Severe acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19 admitted to ICU: incidence, risk factors, and outcomes. Journal of clinical medicine. 2021; 10(6):1217.

68. Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, Honore PM, Kashani K, Ostermann M, et al. Lung–kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. Intensive care medicine. 2020; 46(4):654-72.

69. Koyner JL, Murray PT. Mechanical ventilation and lung–kidney interactions. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2008; 3(2):562-70.

70. Cox ZL, McCoy AB, Matheny ME, Bhave G, Peterson NB, Siew ED, et al. Adverse drug events during AKI and its recovery. Clinical journal of the American Society of Nephrology. 2013; 8(7):1070-78.

71. Searns JB, Gist KM, Brinton JT, Pickett K, Todd J, Birkholz M, et al. Impact of acute kidney injury and nephrotoxic exposure on hospital length of stay. Pediatric Nephrology. 2020; 35(5):799-806.

72. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. Jama. 2020; 323(18):1824-36.

73. Gérard AO, Laurain A, Fresse A, Parassol N, Muzzone M, Rocher F, et al. Remdesivir and acute renal failure: a potential safety signal from disproportionality analysis of the WHO safety database. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2021; 109(4):1021-24.

74. Tobaiqy M, Qashqary M, Al-Dahery S, Mujallad A, Hershan AA, Kamal MA, et al. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. Infection Prevention in Practice. 2020; 2(3):100061.

75. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020; 382(19):1787-99.

76. Binois Y, Hachad H, Salem J-E, Charpentier J, Lebrun-Vignes B, Pène F, et al. Acute kidney injury associated with lopinavir/ritonavir combined therapy in patients with COVID-19. Kidney international reports. 2020; 5(10):1787-90.

77. Rasheed HA, Al-Naimi MS, Hussien NR, Al-Harchan NA, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. New insight into the effect of lycopene on the oxidative stress in acute kidney injury. International Journal of Critical Illness and Injury Science. 2020; 10(Suppl 1):11.

78. Group RC. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. New England Journal of Medicine. 2021; 384(8):693-704.

79. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. The lancet. 2020; 395(10223):473-75.

80. Graça P. Orientação n. º 021/2020 de 06/04/2020-Terapia Nutricional no Doente com COVID-19. 2020

81. Bendavid I, Zusman O, Kagan I, Theilla M, Cohen J, Singer P. Early administration of protein in critically ill patients: a retrospective cohort study. Nutrients. 2019; 11(1):106.

82. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clinical nutrition. 2019; 38(1):48-79.

83. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition. 2016; 40(2):159-211.

84. Ostermann M, Liu K, Kashani K. Fluid management in acute kidney injury. Chest. 2019; 156(3):594-603.

85. Martindale R, Patel JJ, Taylor B, Arabi YM, Warren M, McClave SA. Nutrition therapy in critically ill patients with coronavirus disease 2019. Journal of parenteral and enteral nutrition. 2020; 44(7):1174-84.

86. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. Elsevier; 2020. 1631-38.

87. Ostermann M, Macedo E, Oudemans-van Straaten H. How to feed a patient with acute kidney injury. Intensive Care Medicine. 2019; 45(7):1006-08.

88. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. Jama. 2016; 315(20):2190-99.

89. Network VNARFT. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. New England Journal of Medicine. 2008; 359(1):7-20.

90. Investigators RRTS. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. New England Journal of Medicine. 2009; 361(17):1627-38.

91. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. The Lancet. 2020; 395(10239):1763-70.

Agradecimentos

Em primeiro lugar gostaria de agradecer à minha família por todo o apoio incondicional e conselhos ao longo deste percurso, principalmente nos momentos mais difíceis.

À Doutora Margarida Sarmento, por quem tive o privilégio de ser orientada, por todos os ensinamentos, disponibilidade, ajuda, orientação e confiança em mim, indispensável para o meu percurso neste estágio.

Aos meus amigos que sempre me encorajaram a ir mais longe, que estiveram sempre presentes para tudo o que eu precisasse e pelas vivências e memórias ao longo destes anos, em especial a Mariana Barbosa da Costa.

Ao meu namorado pela paciência e apoio constantes quer nos momentos bons quer nos momentos mais difíceis e pelas palavras diárias de incentivo e carinho.

Às minhas colegas de estágio que sempre mostraram uma enorme simpatia e ajuda, nos momentos de partilha e dúvida e pela disponibilidade e amizade.

Á Beatriz, minha colega de estágio e amiga, pelo companheirismo em todos os momentos durante este percurso, pelo trabalho de equipa, pelos conselhos, pelo apoio durante esta fase e pela amizade.

Um obrigada especial à Teresa por toda a ajuda, apoio e conselhos nesta fase,

que foram essenciais para mim.

