

**ANÁLISE DO PROCESSO FISIOPATOLÓGICO ENVOLVENDO A DOENÇA RENAL
CRÔNICA E COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

ANALYSIS OF THE PATHOPHYSIOLOGICAL PROCESS INVOLVING CHRONIC KIDNEY

DISEASE AND COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW

Luis Antonio Ferreira Farias

DISCENTE DO CURSO DE ODONTOLOGIA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO JOSÉ, USJ, RIO DE JANEIRO

João Victor De Sousa Vieira

DISCENTE DO CURSO DE ODONTOLOGIA DO CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO JOSÉ, USJ, RIO DE JANEIRO

RESUMO

A doença renal crônica, caracterizada pela lesão crônica, resulta em perda irreversível de néfrons. Como resultado desta, um fardo funcional maior é suportado por um menor contingente de néfrons, levando a um aumento da pressão de filtração glomerular e hiperfiltração. Além disso, constata-se que o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de condições crônicas, como DM e HAS, conferem a eles uma maior susceptibilidade a danos irreversíveis – com potencial de morte – quando acometidos por estresses, tal como é observado em quadros de infecções virais agudas, assim como é na infecção por covid-19 por conta da resposta inflamatória elevada, na vigência da ‘chuva de citocinas’ inflamatórias. **Metodologia:** Este artigo tem como objetivos identificar, avaliar e relacionar como a fisiopatologia da doença renal crônica e da Covid-19 impacta o prognóstico dos pacientes acometidos por ambas enfermidades. O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura abordando a doença renal crônica como fator de risco para pior prognóstico em pacientes com COVID-19, através da aplicação de critérios de buscas bibliográficas transversais por meio de publicações de livros e artigos obtidos nas seguintes bases de dados: Scielo (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (National Center for Biotechnology Information). Além disso, o Jornal Brasileiro de Nefrologia também foi utilizado como referência. **Resultados e Discussão:** Sabe-se que a infecção e acometimento pela covid-19 em pacientes que possuem Doença Renal Crônica, que no Brasil possui como principais causas Hipertensão e Diabetes Mellitus (Doenças que afetam pequenos vasos e os glomérulos, gerando esclerose progressiva e irreversível com perda da função renal), pode facilmente tornar esses indivíduos em urêmicos quando expostos a situações de qualquer estresse adicional (p. ex., infecção, obstrução, desidratação, ou fármacos nefrotóxicos), ou com qualquer estado catabólico associado com aumento da circulação de produtos nitrogenados. A associação de lesão endotelial causada pela COVID 19 e a disfunção circulatória da DRC estabelece uma via comum para distúrbios sistêmicos envolvendo múltiplos órgãos. Assim, os pacientes com DRC podem estar em risco significativo de lesão renal aguda sobreposta por COVID 19 segundo o processo fisiopatológico e os fatores de estresse metabólico envolvendo estas duas entidades, além de pior prognóstico, associado a perpetuação da inflamação sistêmica. **Conclusão:** Em razão disso, pode-se afirmar que os pacientes portadores de doença renal crônica tendem a representar um contingente de indivíduos com maior potencial de danos, caso acometidos por covid-19, por conta da progressão em agudização da sua condição basal crônica.

Palavras chaves: Covid-19, Doença Renal Crônica, Fisiopatologia, Inflamação

ABSTRACT

Chronic kidney disease, characterized by chronic injury, results in irreversible loss of nephrons. As a result of this, a greater functional burden is borne by a smaller contingent of nephrons, leading to an increase in glomerular filtration pressure and hyperfiltration. In addition, it appears that the epidemiological profile of patients with chronic conditions, such as DM and SAH, give them a greater susceptibility to irreversible damage - with the potential for death - when affected by stress, as observed in cases of infections. acute viral infections, as it is in the infection by covid-19 due to the high inflammatory response, in the presence of the inflammatory 'rain of cytokines'. **Methodology:** This article aims to identify, evaluate and relate how the pathophysiology of chronic kidney disease and Covid-19 impacts the prognosis of patients affected by both diseases. The present work is a literature review addressing chronic kidney disease as a risk factor for worse prognosis in patients with COVID-19, through the application of criteria of cross-sectional bibliographic searches through publications of books and articles obtained in the following databases: Scielo (Scientific Electronic Library Online) and PubMed (National Center for Biotechnology Information). In addition, the Brazilian Journal of Nephrology was also used as a reference. **Results and Discussion:** It is known that the infection and involvement by covid-19 in patients who have Chronic Kidney Disease, which in Brazil has as main causes Hypertension and Diabetes Mellitus (Diseases that affect small vessels and the glomeruli, generating progressive and irreversible sclerosis with loss of renal function), can easily render these individuals uremic when exposed to any additional stress (e.g., infection, obstruction, dehydration, or nephrotoxic drugs), or with any catabolic state associated with increased blood circulation. nitrogenous products. The association of endothelial damage caused by COVID 19 and the circulatory dysfunction of CKD establishes a common pathway for systemic disorders involving multiple organs. Thus, patients with CKD may be at significant risk of acute kidney injury superimposed by COVID 19 according to the pathophysiological process and metabolic stress factors involving these two entities, in addition to a worse prognosis, associated with the perpetuation of systemic inflammation. **Conclusion:** As a result, it can be said that patients with chronic kidney disease

tend to represent a contingent of individuals with greater potential for damage, if affected by covid-19, due to the progression in worsening of their chronic baseline condition.

Keywords: Covid-19, Chronic Kidney Disease, Pathophysiology, Inflammation

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica, caracterizada pela lesão crônica, resulta em perda irreversível de néfrons. Como resultado desta, um fardo funcional maior é suportado por um menor contingente de néfrons, levando a um aumento da pressão de filtração glomerular e hiperfiltração. Além disso, constata-se que o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de condições crônicas, como DM e HAS, conferem a eles uma maior susceptibilidade a danos irreversíveis – com potencial de morte – quando acometidos por estresses, tal como é observado em quadros de infecções virais agudas, assim como é na infecção por covid-19 por conta da resposta inflamatória elevada, na vigência da ‘chuva de citocinas’ inflamatórias.

Pacientes com DRC são altamente suscetíveis ao COVID-19, considerando que aqueles em hemodiálise precisam visitar o centro de diálise três vezes por semana, logo, o centro de diálise torna-se um potencial vetor responsável pela disseminação da pandemia da COVID-19¹⁶. O fato da complexidade e gravidade do indivíduo quando acometido pela doença renal crônica, onde este apresentará diversas problemáticas pertinentes ao seu prognóstico e, como já constatado epidemiológico e clinicamente, poderá facilmente evoluir para uma falência sistêmica e o posterior óbito, fundamenta a escolha deste tema. Visto que os dados demonstram que os pacientes com DRC, quando comparados com a população geral, apresentam maior prevalência para doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, sepse e desnutrição, constituindo as principais causas de óbitos nesses indivíduos, por essa razão há busca para prevenção desse estado. Isso elucida muito bem a prevalência da DRC no mundo, sendo 7,2% para indivíduos acima de 30 anos e 28% a 46% em indivíduos acima de 64 anos¹⁸.

Para que o manejo dessa condição seja eficaz faz necessário o conhecimento acerca dos processos fisiopatológicos (e seus desdobramentos) e, sobretudo, da realidade manifestada na região de atuação, desde o perfil epidemiológico e admissões hospitalares até o número de óbitos dos referidos pacientes. Através disso, os profissionais poderão estar sempre a par da realidade manifestante, podendo se atualizar e empregar, coletivamente, as devidas medidas terapêuticas com o máximo de sucesso possível para a saúde dos pacientes nefropatas.

A DRC, portanto, constitui um problema de saúde pública e médica, devido a taxa crescente de pacientes em tratamento dialítico e elevada taxa de mortalidade, além de proporcionar custos de tratamento altíssimos. As estimativas das taxas de prevalência e incidência de pacientes em tratamento dialítico por milhão de população (pmp) foram 665 e 218, respectivamente, com médias de aumento anuais de 25 pmp e 14 pmp para prevalência e incidência, respectivamente. A taxa anual de mortalidade bruta foi de 18,2%. Dos pacientes prevalentes, 93,2% estavam em hemodiálise e 6,8% em diálise peritoneal, e 33.015 (23,6%) em fila de espera para transplante. 55% dos centros ofereciam tratamento com diálise peritoneal⁵. O Censo Brasileiro de Diálise estimou que em 2015 havia no país mais de 120.000 pacientes em tratamento dialítico, na faixa de 19 a 64 anos, sendo está uma faixa produtiva. Além disso, calcula-se que cerca de 84% dos tratamentos dialíticos foram custeados pelo Sistema Único de Saúde entre os anos de 2013-2015^{17,18}. Nesse sentido, os pacientes com DRC, por possuírem imunossupressão devido a própria doença ou transplante, além de terem outras comorbidades como Diabetes e Hipertensão, estão sob risco constante de agudização de sua doença de base quando infectados pelo vírus Sars-cov2, o que implica em um pior prognóstico desses pacientes.

METODOLOGIA

Este artigo tem como objetivos identificar, avaliar e relacionar como a fisiopatologia da doença renal crônica e da Covid 19 impacta o prognóstico dos pacientes. Ao interpretar os processos fisiopatológicos envolvendo essas duas entidades irá ser feita correlação direta entre essas doenças. Os profissionais e acadêmicos da área da saúde podem usar este artigo como fundamentação teórica para compreensão do prognóstico dos pacientes com DRC e COVID 19 com base na fisiopatologia. Portanto o objetivo central desse projeto é centrado na informação sobre como essas duas entidades afetam o corpo humano.

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura abordando a doença renal crônica como fator de risco para pior prognóstico em pacientes com COVID-19, por meio da aplicação de critérios de buscas bibliográficas

transversais por meio de publicações de livros e artigos obtidos nas seguintes bases de dados: Scielo (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (National Center for Biotechnology Information). Além disso, o Jornal Brasileiro de Nefrologia também foi utilizado como referência. O estudo tem como referencial teórico a base fisiopatológica dessas duas doenças e sua relação com pior prognóstico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após pesquisa bibliográfica nas bases de dados da Medical Literature Analysis (PUBMED/ MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e outros repositórios foram encontrados 29 trabalhos para serem utilizados neste estudo de revisão integrativa da literatura e, após leitura dos abstracts foram selecionados por critérios de inclusão e exclusão, 18 trabalhos empíricos a serem apresentados nos resultados e discussão deste estudo.

DOENÇA RENAL CRÔNICA

De acordo com o Jornal Brasileiro de Nefrologia, 2004, a doença renal crônica consiste em lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). Em sua fase mais avançada (chamada de fase terminal de insuficiência renal crônica-IRC), os rins não conseguem mais manter a normalidade do meio interno do paciente.

Na segunda quinta-feira do mês de março, data idealizada pela International Society of Nephrology (ISN), comemora-se o dia mundial do rim, tendo como objetivo a conscientização sobre a crescente presença de doenças renais em todo o mundo e a necessidade de estratégias para a prevenção e o gerenciamento dessas doenças. Tal ação se justifica no fato de que, segundo informações obtidas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), 2020, pertencente ao Ministério da Saúde, estima-se que haja atualmente no mundo 850 milhões de pessoas com doença renal, decorrente de várias causas. A Doença Renal Crônica (DRC) causa pelo menos 2,4 milhões de mortes por ano, com uma taxa crescente de mortalidade. No Brasil, a estimativa é de que mais de dez milhões de pessoas tenham a doença¹. Segundo o Presidente da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), Marcelo Mazza, 2020, a doença renal crônica (DRC) já pode ser considerada epidêmica, visto que atinge 10% da população adulta e a incidência vem aumentando intensamente, tal como foi observado nos pacientes dependentes de diálise, onde a taxa de crescimento atingiu mais de 100% nos últimos 10 anos, e atualmente ultrapassando a marca de 133 mil pessoas no Brasil, sendo um importante problema médico e de saúde pública^{1,2}.

A patogênese da Doença Renal Crônica difere-se muito daquela da doença renal aguda. Enquanto a lesão aguda do rim leva à morte e descamação de células epiteliais tubulares, frequentemente seguidas por sua regeneração com restabelecimento da arquitetura normal, a lesão crônica resulta em perda irreversível de néfrons^{8,10}. Como resultado desta, um fardo funcional maior é suportado por um menor contingente de néfrons, levando a um aumento da pressão de filtração glomerular e hiperfiltração. Ainda não tão bem compreendidos os motivos, sugere-se que a taxa elevada de filtração se comporta como mecanismo compensatório, que pode ser considerada como uma forma de "hipertensão" ao nível do néfron individual, e esta, por sua vez, predispõe a um processo de esclerose glomerular, ou seja, fibrose e retração cicatricial. Como resultado da evolução dessas alterações anatomopatológicas, a proporção de destruição e perda de néfrons aumenta, acelerando a progressão para uremia, o clássico complexo de sintomas e sinais que se manifestam quando a função renal é inadequada^{3,11}. Os rins possuem uma grande capacidade de reserva funcional - até 50% dos néfrons podem ser perdidos sem qualquer evidência no curto prazo de deficiência funcional⁸. É por isso que indivíduos com dois rins sadios são capazes de doar um para transplante. Quando a taxa de filtração glomerular (TFG) é reduzida mais ainda, restante somente cerca de 20% da capacidade renal inicial, algum grau de azotemia (elevação de níveis sanguíneos de produtos normalmente excretados pelos rins) é observado no indivíduo^{10,11}. Não obstante, os pacientes podem ser largamente assintomáticos, porque um novo estado de equilíbrio é atingido, no qual níveis sanguíneos desses produtos não são altos o bastante para causar toxicidade franca. Contudo, mesmo nesse nível de função renal aparentemente estável, a evolução acelerada por hiperfiltração para um estágio terminal de doença renal está em progresso. Além disso, como pacientes com esse nível de TFG têm pouca reserva funcional, eles podem facilmente se tornar urêmicos quando expostos a situações de qualquer estresse adicional (p. ex., infecção, obstrução, desidratação, ou fármacos nefrotóxicos), ou com qualquer estado catabólico associado com aumento da circulação de produtos nitrogenados. Assim, os pacientes com DRC estão em risco significativo de lesão renal aguda sobreposta^{4,5}.

Dados da literatura indicam que há quatro grupos de pacientes bem definidos em risco de desenvolver DRC, sendo eles aqueles portadores de hipertensão arterial, de diabetes mellitus, pacientes portadores de doença cardiovascular ou história familiar para doença renal crônica, sendo todos eles indivíduos com maior probabilidade de desenvolverem insuficiência renal crônica¹³. Em razão disso, todo *paciente pertencente ao chamado grupo de risco para desenvolver a doença renal crônica deve ser submetido a exames para averiguar a presença de lesão renal (análise de proteinúria) e para estimar o nível de função renal a cada ano*^{9,12}.

No que tange ao estadiamento da Doença Renal Crônica, o Jornal Brasileiro de Nefrologia, 2004, em suas diretrizes clínicas estabelecem estágios da doença com base no nível de função de renal, independente do diagnóstico. Sendo assim, para efeitos clínicos, epidemiológicos, didáticos e conceituais, a DRC é dividida em seis estágios funcionais, de acordo com o grau de função renal do paciente. Estes estágios são^{7,9}:

1. **Fase de função renal normal sem lesão renal** – importante do ponto de vista epidemiológico, visto que inclui indivíduos pertencentes aos chamados grupos de risco para o desenvolvimento da doença renal crônica (hipertensos, diabéticos, parentes de hipertensos, diabéticos e portadores de DRC, etc), que ainda não desenvolveram lesão renal.
2. **Fase de lesão com função renal normal** – corresponde às fases iniciais de lesão renal, mas mantendo-se com filtração glomerular preservada, ou seja, o ritmo de filtração glomerular está acima de 90ml/min/1,73m².
3. **Fase de insuficiência renal funcional ou leve** – esta ocorre no início da perda de função dos rins. Nessa fase, os níveis de ureia e creatinina plasmáticos ainda são normais, não há sinais ou sintomas clínicos importantes de insuficiência renal e somente através de métodos acurados de avaliação da função do rim (métodos de depuração, por exemplo) irão detectar estas possíveis anormalidades. Os rins ainda são capazes de promover uma manutenção razoável do controle do meio interno. Compreende a um ritmo de filtração glomerular entre 60 e 89ml/min/1,73m².
4. **Fase de insuficiência renal laboratorial ou moderada** – nesta fase, embora os sinais e sintomas da uremia possam estar presentes de maneira discreta, o paciente mantém-se clinicamente bem. Na maioria das vezes, apresenta somente sinais e sintomas ligados à causa básica (lúpus, hipertensão arterial, diabetes mellitus, infecções urinárias, etc.). Avaliação laboratorial simples já nos mostra, quase sempre, níveis elevados de ureia e de creatinina plasmáticos. Corresponde a uma faixa de ritmo de filtração glomerular compreendido entre 30 e 59ml/min/1,73m².
5. **Fase de insuficiência renal clínica ou severa** – nesta fase da evolução do processo de deterioração renal, o indivíduo já se suscitibiliza de disfunção renal. Apresenta sinais e sintomas marcados de uremia. Dentre as manifestações pertinentes ao quadro desse paciente, alguns se fazem mais precoces e comuns, sendo eles: a anemia, a hipertensão arterial, o edema, a fraqueza, o mal-estar e os sintomas. Nessa referida fase, o processo de acometimento da filtração glomerular também progride, onde o mesmo irá apresentar uma faixa de ritmo de filtração glomerular entre 15 a 29ml/min/1,73m².
6. **Fase terminal de insuficiência renal crônico** – esta corresponde a fase em que a funcionalidade, de ambos os rins, sofrera perda do controle do meio interno, fazendo com que este se torne imensamente modificado, passando a exercer incompatibilidade com a vida. Nesta fase, o referido indivíduo encontra se amplamente sintomático. Neste tipo de caso, o paciente possui como opções terapêuticas métodos de depuração artificial do sangue (diálise peritoneal ou hemodiálise) ou transplante renal. A taxa de filtração glomerular nessas condições encontra se em um ritmo inferior a 15 ml/min/1,73m².

Neste sentido torna-se necessário adotar as medidas preventivas como higienização, com água, sabão, uso do álcool em gel, uso de máscaras e distanciamento social, considerando que as pessoas com doenças crônicas devem redobrar os cuidados, pois fazem parte do grupo de risco.

COVID-19

Segundo o Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses, de 2020, O SARS-CoV-2, quando causa doenças graves, induz inflamação sistêmica, hipercitocinemia e disfunção de múltiplos

órgãos, com desregulação imunológica, consequente hiperatividade inflamatória e tempestade de citocinas, especialmente IL-6, IL-2 e TNF-alfa, que levam há disfunção endotelial sistêmica e estado de hipercoagulabilidade. Mas para que ocorra a inflamação, a entrada do SARS-CoV-2 é altamente regulada¹⁴.

Estudos apontam que a interação da glicoproteína S ao receptor ECA2 é uma etapa primordial, porém não garante a penetração viral de forma independente¹⁴. A glicoproteína S precisa ser ativada por clivagem proteolítica entre as subunidades S1/S2, catalisada especialmente pela furina, para que ocorra mudança conformacional em sua subunidade S2, e permita a interação do domínio RBD com o receptor ECA-2 e consequente penetração viral na célula hospedeira¹⁵.

As evidências apontam que a entrada do vírus acontece pela via respiratória, sendo o epitélio respiratório o tecido acometido^{16,17}. Por conseguinte, após a reprodução viral intracelular, que culmina com a lise celular, o sistema imune inato é altamente estimulado através de moléculas associadas a patógenos padrões (PAMPs) e de células apresentadoras de antígenos virais (APC), desencadeando uma resposta imunológica primária com a secreção de importantes citocinas pró-inflamatórias¹³.

Um fator agravante da doença é a exaustão leucocitária, com subtipos de linfócitos CD4+ e CD8+ efetuando função citotóxica, devido à alta liberação de IL-6, que culmina no aumento da proliferação celular e intensa liberação de IL-8, que promove o recrutamento de novas células^{9,13}.

Consequentemente, enorme quantidade de células são atraídas para o foco infeccioso e proliferam diante do estímulo de citocinas liberadas a partir da infecção viral. Desta forma, iniciam a produção de GM-CSF+IFN- γ que irão contribuir com a diferenciação de células da imunidade inata e aumentar a liberação de IL-6 e a atividade de linfócitos T¹⁸. Essa resposta inflamatória causa lesão endotelial e um estado procoagulativo, que a depender do nível inflamatório gera uma resposta em múltiplos sistemas¹³. Ao olhar esse processo diante de um aspecto voltado para o sistema Renal, tem-se que de acordo com a literatura de Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium, a homeostase líquida do organismo é mantida pelo sistema cardiovascular e renal, que tem uma comunicação íntima para o controle do volume do líquido extracelular¹⁸.

Como já mencionado na infecção por SARS-CoV-2, danos cardiovasculares relevantes e o desbalanço de angiotensinas são dois fatores que juntos acarretam em uma sobrecarga renal, na tentativa de diminuir a pressão periférica. Porém, pelos efeitos da angiotensina II esse mecanismo compensatório será inibido e haverá retenção de sódio e água agravando os efeitos cardiovasculares e aumentando a demanda de filtração glomerular renal¹⁸. Ademais, os efeitos teciduais da angiotensina II sobre os rins causará sérios processos inflamatórios que comprometerão o processo de filtração uma vez que a permeabilidade celular estará alterada.

Portanto, para que o manejo dessa condição seja eficaz faz necessário o conhecimento acerca dos processos fisiopatológicos (e seus desdobramentos), através disso, os profissionais poderão estar sempre a par da realidade manifestante, podendo se atualizar e empregar, coletivamente, as devidas medidas terapêuticas.

CONCLUSÃO

Dessa forma, tem-se que somatoria desses efeitos em indivíduos que possuem Doença Renal Crônica, que no Brasil possui como principais causas Hipertensão e Diabetes Mellitus (Doenças que afetam pequenos vasos e os glomerulos, gerando esclerose progressiva e irreversível com perda da função renal), pode facilmente tornar esses indivíduos urêmicos quando expostos a situações de qualquer estresse adicional (p. ex., infecção, obstrução, desidratação, ou fármacos nefrotóxicos), ou com qualquer estado catabólico associado com aumento da circulação de produtos nitrogenados. A associação de lesão endotelial causada pela COVID 19 e a disfunção circulatória da DRC estabelece uma via comum para distúrbios sistêmicos envolvendo múltiplos órgãos. Assim, os pacientes com DRC podem estar em risco significativo de lesão renal aguda sobreposta por COVID 19 segundo o processo fisiopatológico e os fatores de estresse metabólico envolvendo estas duas entidades, além de pior prognóstico, associado a perpetuação da inflamação sistêmica. Uma agudização da doença crônica subjacente piora substancialmente o prognóstico do

paciente e agrava de forma potencial o dano cardiovascular que ambas as doenças geram no paciente, o que pode contribuir para um aumento de letalidade tanto da COVID-19 quanto da DRC¹⁷.

REFERÊNCIAS:

1. JUNIOR, João Egidio Romão. Doença renal crônica: definição, epidemiologia e classificação. **J. Bras. Nefrol.**, v. 26, n. 3 suppl. 1, p. 1-3, 2004.
2. BRITO, Diego José de Araújo et al. Doença renal crônica: a grande epidemia deste milênio. **J. Bras. Nefrol.**, v. 28, n. 2 suppl. 1, p. 1-5, 2006.
3. HAMMER, G. D.; MCPHEE, S. J. **Fisiopatologia da doença: uma introdução à medicina clínica**. 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.
4. GORDAN, Pedro A. Grupos de risco para doença renal crônica. **J. Bras. Nefrol.**, v. 28, n. 2 suppl. 1, p. 8-11, 2006.
5. 12/3: DIA MUNDIAL DO RIM. **Biblioteca Virtual em Saúde**, 2020. Disponível em: < <https://bvsm.sau.gov.br/12-3-dia-mundial-do-rim/>>. Acesso em 30 de agosto de 2021.
6. Doença renal crônica é epidêmica, diz Sociedade Brasileira de Nefrologia. **Senado Notícias**, 2020. Disponível em: < <https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2020/03/12/doenca-renal-cronica-e-epidemica-diz-sociedade-brasileira-de-nefrologia>>. Acesso em 30 de agosto de 2021
7. KDIGO, KDIGO et al. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney Int Suppl**, v. 3, n. 1, p. 1-150, 2013.
8. GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. (Ed.). **Goldman Cecil medicina**. 24. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 2 v.
9. KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **ROBBINS & COTRAN - Patologia: bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
10. SBN. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Diretrizes da SBN 2020 **Doença Renal Crônica – Atualização: posicionamento oficial SBN nº 1**. [s.l.]: [s.n.], 2020.
11. OMS. Organização Mundial de Saúde. **Doença Renal Crônica**. 2019. Disponível em: <<http://www.who.int/doença-renal-crônica/en/>>. em: 10 mai. 2019
12. CAPLIN, Ben et al. The International Society of Nephrology's International Consortium of Collaborators on Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology: report of the working group on approaches to population-level detection strategies and recommendations for a minimum dataset. **Kidney international**, v. 95, n. 1, p. 4-10, 2019.
13. GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
14. CHAGAS, Gabriel Cavalcante Lima et al. COVID-19 e os rins: uma revisão narrativa. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, p. 373-381, 2021.
15. LÓPEZ-ESCOBAR, Alejandro et al. Risk score for predicting in-hospital mortality in COVID-19 (rim score). **Diagnostics**, v. 11, n. 4, p. 596, 2021.
16. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Especial: **doença pelo Coronavírus 2019**. [Internet]. 2020. [acesso em 04 abr 2020]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/Abril/06/2020-04-06---BE7---Boletim-Especial-do-COE---Atualizacao-daAvaliacao-de-Risco.pdf>.
17. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. **Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV)**. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020. [acesso em 31 mar 2020]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/04/Boletim-epidemiologicoSVS-04fev20.pdf>.
18. DE SOUZA CARVALHO, Fábio Ramos et al. Fisiopatologia da COVID-19: repercussões sistêmicas. **Unesc em Revista**, v. 4, n. 2, p. 170-184, 2020.