



Perfil epidemiológico de pacientes com injúria renal aguda e COVID-19 na primeira onda da pandemia no Brasil

Epidemiological profile of patients with acute kidney disease and COVID-19 in the first wave of the pandemic in Brazil

Andressa Caroline Martins de **SOUZA**¹, Stella **MARCHIORO**¹, Loyse **BOHN**¹, Miguel Faret Almeida **OLIVEIRA**¹, Bruno Siegel **GUERRA**², Rafael Fernandes **ROMANI**³, João Luiz dos Santos **CARNEIRO**³, Miguel Carlos **RIELLA**³.

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é doença multissistêmica que pode acometer o sistema renal, implicando em piores desfechos.

Objetivo: Analisar a prevalência de insuficiência renal aguda (IRA) em pacientes com COVID-19.

Método: Estudo transversal para analisar a relação da doença com sexo, idade, comorbidades, comparando com grupo controle.

Resultados: Foram analisados prontuários de pacientes internados por SARS-CoV-2, divididos em sem lesão renal e com lesão renal – com e sem hemodiálise. Cerca de 15% desenvolveu (IRA) como complicação, sendo 9,5% com hemodiálise. Tempo de internamento e ventilação mecânica, taxas de acometimento pulmonar, necessidade de UTI, valores de ureia e creatinina foram piores nos pacientes com IRA, além de que a mortalidade foi maior no grupo com IRA e hemodiálise (86%). A prevalência de IRA nos pacientes com COVID-19 foi maior nos acima de 50 anos, nos homens e nos portadores de hipertensão arterial.

Conclusão: Os pacientes com IRA tiveram piores desfechos e maior número de complicações.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19. Injúria renal aguda. Perfil de saúde.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is a multisystem disease that can affect the renal system, resulting in worse outcomes.

Objective: To analyze the prevalence of acute kidney failure (AKI) in patients with COVID-19.

Method: Cross-sectional study to analyze the relationship of the disease with sex, age, comorbidities, comparing with control group.

Results: Medical records of patients hospitalized for SARS-CoV-2 were analyzed, divided into without kidney injury and with kidney injury - with and without hemodialysis. About 15% developed AKI as a complication, 9.5% with hemodialysis. Length of stay and mechanical ventilation, rates of pulmonary involvement, need for ICU, urea and creatinine values were worse in patients with AKI, and mortality was higher in the group with AKI and hemodialysis (86%). The prevalence of ARI in patients with COVID-19 was higher in those over 50 years of age, in men and in those with arterial hypertension.

Conclusion: Patients with AKI had worse outcomes and a greater number of complications.

KEYWORDS: COVID-19. Acute kidney injury. Health profile.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 possui curso que em geral manifesta-se como condição assintomática ou síndrome respiratória leve. No entanto, menos frequentemente, ocorre resposta inflamatória generalizada, evoluindo para lesões em diversos órgãos, sendo os rins um dos mais acometidos, após o sistema respiratório.¹

A insuficiência renal aguda (IRA), que é definida com base em alterações de valores séricos de creatinina e volume urinário, como complicação da COVID-19 tem sido descrita desde os primeiros casos da doença e tem como hipóteses para seu desenvolvimento a ligação do Sars-CoV-2 no receptor da enzima conversora de angiotensina2 (ACE2)², o desenvolvimento de necrose tubular aguda associada à lesão por citocinas inflamatórias secundárias à sepse^{2,3} e até complicações causadas pelo tratamento para a COVID-19.³ Os pacientes com IRA e COVID-19 têm pior morbimortalidade, com maior necessidade de UTI e uso de hemodiálise.⁴ Além disso, muitos desses indivíduos são idosos e com comorbidades prévias, tornando-os críticos e de difícil manejo.¹

Desse modo, o presente estudo teve por objetivo apresentar a prevalência de IRA em pacientes internados com COVID-19, em um hospital universitário descrevendo suas características clínicas e epidemiológicas, bem como realizar a comparação dos dados entre pacientes de três grupos diferentes: sem lesão renal aguda, com lesão e uso de hemodiálise e com lesão e sem hemodiálise.

Desse modo, o presente estudo teve por objetivo apresentar a prevalência de IRA em pacientes internados com COVID-19, em um hospital universitário descrevendo suas características clínicas e epidemiológicas, bem como realizar a comparação dos dados entre pacientes de três grupos diferentes: sem lesão renal aguda, com lesão e uso de hemodiálise e com lesão e sem hemodiálise.

MÉTODO

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, sob o protocolo 4.166.918, Curitiba, PR, Brasil. Trata-se de um estudo transversal prospectivo, no qual foram analisados os prontuários de 440 pacientes positivos para COVID-19 e internados em hospital terciário, no período entre março e setembro de 2020. A amostra foi dividida em 3 grupos de pacientes: 1) que não desenvolveram IRA; 2) com IRA e sem hemodiálise; e 3) os com IRA e hemodiálise.

Os dados analisados foram: sexo biológico, idade, comorbidades prévias, tempo de internação, complicações, necessidade de hemodiálise, prescrição de drogas nefrotóxicas, terapia de anticoagulação, tomografia de tórax e resultados de exames laboratoriais bioquímicos e urina. Como desfechos primários considerou-se a alta hospitalar ou óbito.

Critérios de inclusão foram: pacientes comprovadamente infectados pelo SARS-CoV-2 (através do teste RT-PCR), maiores de 18 anos, e internados em hospital terciário, no período de março a outubro de 2020 e foram excluídos os que não foram internados e

aqueles hospitalizados após setembro de 2020.

Análise estatística

Foi realizada utilizando variáveis categóricas, usando porcentagens e analisadas com o chi-quadrado. Variáveis contínuas foram resumidas usando média±DP ou medianas com dispersão (percentil 25^o–75^o) e comparadas usando teste ANOVA ou não paramétrico de Kruskal-Willis. Os potenciais variáveis com razão biológica plausível para inclusão em análises posteriores foram verificadas para normalidade usando o Shapiro-Wilk & Kolmogorov-Smirnov. Ainda, as variáveis contínuas foram postas de 0 ou 1 representando os valores abaixo ou acima do limite pré-estabelecido na literatura (checar tabelas para valores específicos de referência); variáveis binárias também foram postas como de 0 ou 1 (ausente e presente respectivamente). O nível de 5% foi escolhido como nível de significância para todos os testes realizados. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando o software R e JAMOVI⁵.

RESULTADOS

Os dados epidemiológicos dos 440 pacientes estão descritos na Tabela 1. Os dados dos 3 grupos foram divididos da seguinte forma: grupo 1 (com COVID-19 e sem lesão renal); grupo 2 (com COVID-19 e com lesão renal aguda, sem hemodiálise); e grupo 3 (com COVID-19, com lesão renal aguda, e com hemodiálise).

A média de idade dos pacientes foi de 56 anos, sendo que indivíduos que desenvolveram IRA tinham em média 68 (grupo 3) e 69 anos (grupo 2). A proporção de homens foi majoritária (>50%) em todos os grupos e no grupo 3 a porcentagem foi ainda maior (72,4%).

TABELA 1 - Características basais de pacientes com COVID 19

Característica	Média (±DP) ou Mediana (25-75) ou N (%)	Sem IRA	Com IRA e sem hemodiálise	Com IRA e com hemodiálise	p-valor
n total	440 (100%)	370 (84,3%)	40 (9,1%)	29 (6,6%)	
Idade	56 (1 - 102)	53 (1 - 102)	69 (33 - 91)	68 (46 - 82)	<001 *
>60 anos	259 (59%)	241 (65,1%)	11 (27,5%)	7 (24,1%)	<001 *
≥ 60 anos	180 (41%)	129 (34,9%)	29 (72,5%)	22 (75,9%)	<001 *
Sexo (masculino)	245 (55,7%)	201 (54,2%)	23 (57,5%)	21 (72,4%)	
Tempo (dias)					
Internamento	6 (1 - 66)	5 (1 - 66)	20 (4 - 44)	14 (3 - 58)	<001 ***
Tempo em ventilação mecânica	91 (20,7%) 2,09 (0 - 57)	40 (10,7%) 1,07 (0 - 57)	26 (65%) 4 (0 - 39)	25 (86%) 6 (0 - 30)	<001 *** <001 **
Desfechos					
UTI	155 (35,2%)	93 (25,1%)	33 (82,5%)	29 (100%)	<001 **
Óbito	54 (12,3%)	19 (5,1%)	18 (45%)	25 (86%)	<001 **
Comorbidades					
Diabete	110 (25,1%)	81 (22%)	17 (42,5%)	12 (41,4%)	<002 **
Hipertensão arterial sistêmica	173 (39,4%)	123 (33,2%)	31 (77,5%)	19 (65,5%)	<001 **
Doença pulmonar de base	46 (10,5%)	33 (8,9%)	10 (25,0%)	3 (10,3%)	0,007 **
Doença cardiovascular de base	39 (8,9%)	28 (7,6%)	5 (12,5%)	6 (20,7%)	0,041 **
Outras	176 (39,8%)	141 (38,1%)	27 (67,5%)	8 (27,5%)	<001 **

IRA=insuficiência renal aguda; *ANOVA; **Chi-squared; ***Kruskal-Wallis

O tempo médio de internamento foi de 6 dias. Os pacientes com IRA tiveram maior tempo de internamento; nos do grupo 2 foi de 20 dias; e no grupo 3 por 14 dias, sendo estes os com maior tempo em ventilação mecânica (6 dias). A taxa de uso de ventilação mecânica no grupo 3 foi de 86%, em comparação a apenas 10,7% do grupo 1. Ainda dentre os 440 pacientes, aproximadamente 35% foram internados em UTI, sendo que o grupo 2 e 3 corresponderam a 85% e 100% dos pacientes, respectivamente.

Além disso, a mortalidade com lesão renal aguda foi expressivamente maior. Pacientes em hemodiálise - grupo 3 - tiveram a pior parcela (86%), seguidos do grupo 2 (45%), enquanto que a taxa geral de mortalidade dentre todos os 440 pacientes foi de 12%; naqueles sem qualquer lesão renal foi de apenas 5%.

Da amostra analisada, cerca de 15% tiveram IRA como complicação, dentre esses, 9,5% necessitaram de terapia de reposição renal, devido às seguintes causas: anúria (5,7%), hiperpotassemia (5,2%), acidose (5%) e hipervolemia (1,6%). Os eventos clínicos mais comuns foram sepse, em 41 pacientes (9,4%) e tromboembolia pulmonar em 3 (0,7%). Nos indivíduos com IRA esses eventos foram mais frequentes; no caso de sepse chegou a 40% nos indivíduos sem hemodiálise e 55,2% nos com ($p < 0,001$).

Com relação as comorbidades prévias, diabetes e hipertensão arterial sistêmica foram as mais prevalentes, sendo que no grupo 2 ocorreram os maiores índices (42% e 77,5%, respectivamente). Doenças pulmonares crônicas e cardiovasculares também foram descritas. Anti-hipertensivos, diuréticos, hipoglicemiantes foram frequentes, mas a maior taxa de uso foi de bloqueadores de receptores de angiotensina e diuréticos.

A mediana de creatinina sérica foi de 0,7 (0,5-1) mg/dl; dentre os pacientes com IRA os valores no grupo 2 foi de 3,08 (2,3 – 5,55) mg/dl e no grupo 3 foi 4 (3,4–7,8) mg/dl. O valor da mediana de ureia sérica foi de 44 (28-85) mg/dl, enquanto que naqueles com lesão renal tiveram expressivo aumento para 234 (171-265) mg/dl; nos com hemodiálise (grupo 2) foi de 168 (143-221) mg/dl. Proteinúria ocorreu nem 9,8% dos pacientes, sendo que o grupo com IRA e sem hemodiálise teve o maior índice (32,5%).

Com os fatores descritos acima, foi realizada análise univariada para o desfecho IRA – com ou sem hemodiálise (Tabela 2). Os fatores com significância para o desenvolvimento dessa comorbidade foram: idade 1,05 (95% CI [1,03 – 1,07]), $p < 0,001$; internamento em UTI 26,47 (95% CI [11,70–59,87], $p < 0,001$); sepse 34,59 (95% CI [15,33–78,01], $p < 0,001$); diabetes 2,57 (95% CI [0,50–4,41], $p = 0,031$); hipertensão 5,28 (95% CI [2,98–9,35], $p < 0,001$); doença cardiovascular 2,31 (95% CI [1,09–4,89], $p = 0,029$); e doença pulmonar 2,36 (95% CI [1,17–4,76], $p = 0,016$).

Já com relação à análise logística multivariada, os preditores sofreram alteração estatística, sendo que se mantiveram com significância para o desfecho idade 1,02 (95% CI [1,00–1,05], $p = 0,041$), UTI 12,40 (95% CI [5,07–30,31], $p < 0,001$), sepse 15,25 (95% CI [5,60–41,47], $p < 0,001$) e hipertensão 3,04 (95% CI [1,34–

6,90], $p = 0,008$). O sexo biológico masculino foi de 1,81 (95% CI [0,85–3,88], $p = 0,122$), diabetes 1,79 (95% CI [0,82–3,87], $p = 0,138$), doença cardiovascular 1,07 (95% CI [0,37–3,07], $p = 0,898$) e doença pulmonar 1,46 (95% CI [0,56–3,81], $p = 0,437$) foram os preditores não significativos no modelo multivariado de análise. A hipertensão foi altamente associada com a ocorrência de IRA dentre os 440 pacientes com COVID-19 e hospitalizados.

TABELA 2 - Análises univariada e multivariada para preditores de IRA, ajustada por idade e sexo

Preditor	Univariada		Multivariada	
	Odds Ratio (95% CI)	p-valor	Odds Ratio (95% CI)	p-valor
Idade (anos)	1,05 (1,03 – 1,07)	<0,001	1,02 (1,00 – 1,05)	0,041
Gênero (Masculino)			1,81 (0,85 – 3,88)	0,122
UTI	26,47 (11,70 – 59,87)	<0,001	12,40 (5,07 – 30,31)	<0,001
Sepse	34,59 (15,33 – 78,01)	<0,001	15,25 (5,60 – 41,47)	<0,001
Diabetes	2,57 (1,50 – 4,41)	0,031	1,79 (0,82 – 3,87)	0,138
Hipertensão	5,28 (2,98 – 9,35)	<0,001	3,04 (1,34 – 6,90)	0,008
D, cardiovascular	2,31 (1,09 – 4,89)	0,029	1,07 (0,37 – 3,07)	0,898
D, pulmonar	2,36 (1,17 – 4,76)	0,016	1,46 (0,56 – 3,81)	0,437

IRA=insuficiência renal aguda

TABELA 3 - Medicamentos de uso comum e nefrotóxicos utilizados na internação

Característica	Média (±DP) ou Mediana (25-75) ou n (%)	Sem IRA	Com IRA e sem hemodiálise	Com IRA e com hemodiálise	p-valor
n total	440 (100%)	370 (84,3%)	40 (9,1%)	29 (6,6%)	
Medicamentos de uso comum					
IECA	63 (14,3%)	44 (11,9%)	14 (35%)	5 (17,2%)	
BRA	85 (19,3%)	60 (16,2%)	13 (32,5%)	12 (41,4%)	<0,001**
Diuréticos	66 (15,0%)	49 (13,2%)	12 (30%)	5 (17,2%)	0,017**
Insulina	37 (8,4%)	23 (6,2%)	8 (20,0%)	6 (20,7%)	<0,001**
Metformina	67 (15,2%)	52 (14%)	8 (20%)	7 (24,1%)	
Outros	178 (40,5%)	146 (39,4%)	23 (57,5%)	9 (31%)	0,048**
Drogas nefrotóxicas no internamento					
Gentamicina	69 (15,7%)	35 (9,4%)	17 (43,6%)	17 (58,6%)	<0,001**
AINES	429 (97,5%)	366 (98,7%)	37 (92,5%)	26 (89,7%)	0,001**
Anestésicos	99 (22,5%)	43 (11,6%)	29 (72,5%)	27 (93,1%)	<0,001**
Contraste	36 (8,2%)	27 (7,3%)	4 (10%)	5 (17,2%)	
Amicacina	11 (2,5%)	8 (2,2%)	1 (2,5%)	2 (6,9%)	
Tazocina	12 (2,7%)	5 (1,4%)	2 (5%)	5 (17,2%)	<0,001**
Vancomicina	43 (9,8%)	20 (5,4%)	10 (25%)	13 (44,8%)	<0,001**
Furosemida	98 (22,3%)	51 (13,7%)	24 (60%)	23 (79,3%)	<0,001**

Foi analisado, também, o acometimento pulmonar pela COVID-19 na tomografia de tórax, sendo que o grupo 1 teve menores taxas, enquanto que as maiores - mais de 75% do parênquima pulmonar - foram vistas no grupo 3 (14%), seguidos do grupo 2 (12,5%), em comparação com apenas 5% dos do grupo 1. Os achados de imagem mais comuns foram: vidro fosco (78,6%), consolidações (32,5%) e espessamentos brônquicos (21,8%) e não houve diferença significativa entre os grupos.

Sobre as drogas nefrotóxicas utilizadas no internamento, em mais de 84% não houve desenvolvimento de lesão renal (Tabela 3). A classe mais utilizada foi a dos anti-inflamatórios não esteroidais. No entanto, medicamentos como vancomicina, gentamicina, anestésicos, tazocin e furosemida foram utilizados em maiores taxas dentre aqueles com lesão renal aguda. Heparina ou enoxaparina foi administrada em 91,8%

de toda a amostra, sem diferença significativa no uso de anticoagulantes entre os com e sem lesão renal aguda; a média de uso foi de 84,3% no grupo 1, 90% no grupo 2 e 98,6% no grupo 3.

DISCUSSÃO

O acometimento renal como complicação da infecção pela COVID-19 é relativamente comum^{1,3} e nossos resultados demonstraram esse impacto, visto que cerca de 15% dos pacientes ela desenvolveram IRA durante o internamento. Além disso, a IRA estava associada com maior severidade da COVID-19⁶, com maior necessidade de UTI já na admissão. O critério para definir que o paciente teve IRA neste estudo foi a realizada a partir dos critérios KDIGO⁷.

Embora exista heterogeneidade entre os valores de incidência de IRA em pacientes com COVID-19, em sua maioria, revisões sistemáticas demonstraram valores entre 8-17%^{4,8-10} que corrobora com os dados encontrados neste estudo. Com relação ao sexo e idade, foram na maioria homens com mais de 50 anos¹⁰⁻¹² e também em homens maior presença de IRA e hemodiálise, seguindo a mesma proporção vista na literatura.³ No entanto, não foi possível inferir estatisticamente em nosso modelo multivariado que o sexo masculino teve maiores chances de desenvolver IRA.

A possível relação entre COVID-19 e IRA é o mecanismo de infecção do Sars-CoV-2, através do receptor da ACE2, que possui alta expressão nos rins e, também, está presente nos pulmões, coração e intestino.² Assim, achados de autópsia demonstraram que o vírus pode infectar diretamente estruturas renais como o epitélio tubular e os podócitos, promovendo injúria tubular aguda – a causa mais comum para IRA em pacientes com COVID-19.^{2,3} Além disso, há outras possíveis, como azotemia pré-renal, injúria tubular proximal, glomerulopatia, microangiopatia trombótica e complicações do tratamento para a COVID-19.³

O uso de drogas nefrotóxicas durante o tratamento para a COVID-19 como possível causa de IRA³ não foi comum em nossa amostra, visto que mais de 84% dos pacientes que as utilizaram não tiveram acometimento renal. Entretanto, dentre os pacientes com IRA a porcentagem de uso desses medicamentos foi maior quando comparados com o grupo que não teve lesão renal. Esse fator, portanto, pode suscitar correlação entre medicamentos nefrotóxicos administrados durante o internamento pela COVID-19 e a ocorrência de IRA. No entanto, deve-se levar também em consideração que a injúria renal aguda é multifatorial e que muitos dos pacientes internados com COVID-19 desenvolveram essa afecção como reflexo da criticidade do quadro clínico estabelecido, visto que a IRA é complicação comum em pacientes hospitalizados e indivíduos em UTI^{13,14}.

Ainda sobre o impacto da infecção do Sars-CoV-2 na enzima a ACE2, houve a dúvida no início da pandemia sobre o uso de medicamentos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona como fator de aumento da expressão da ACE2¹⁵, o que causaria pior prognóstico da COVID-19 nos usuários dessas drogas.¹⁶

Em nosso estudo, 14,3% fizeram uso de Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e 19,3% dos bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA), sendo que 30% e 29%, respectivamente, desenvolveram IRA, o que pode estar associado ao fato de eles terem hipertensão, que é fator de risco para quadros complicados da COVID¹⁷ e não com o uso dessas medicações. Até o momento, não há qualquer evidência que aponte a relação desses anti-hipertensivos com o surgimento de IRA, pelo contrário, estudos afirmam tanto o benefício do uso de IECA/BRA em pacientes hipertensivos com COVID-19^{16,18} quanto à ausência de associação entre esses medicamentos e severidade ou mortalidade por COVID-19^{16,19}.

Com relação ao número de óbitos, os dados corroboram para índices expressivamente maiores nos pacientes com IRA^{20,21}, e sendo pior nos com lesão renal aguda que necessitaram de hemodiálise³. A necessidade de UTI também se apresentou mais frequente nos com lesão renal em decorrência da COVID-19²². No entanto, as variáveis UTI e sepse, embora apresentem valores com significância estatística, em nosso estudo tiveram grandes intervalos de sensibilidade, o que nos permite inferir que podem ser importantes preditores no desenvolvimento de IRA; porém, devido ao limitado número de pacientes não pode ser tido como um evento de alta probabilidade de ocorrência.

Com relação às comorbidades prévias, estudos as associam com o aumento da gravidade e mortalidade da doença. As mais frequentemente relatadas, assim como em nosso estudo, são hipertensão e diabetes.⁶ Além disso, a presença de hipertensão foi importante preditor no desenvolvimento de IRA em nosso modelo uni e multivariado, sendo que indivíduos com ela tiveram chances 3 vezes maior de desenvolver IRA.

Esse estudo possui algumas limitações. Primeiro, a análise de pacientes de apenas um centro hospitalar brasileiro, com amostra limitada, em especial nos que desenvolveram lesão renal; isso pode conferir ausência de poder estatístico às nossas análises. Segundo, o uso de prontuários limita o estudo às informações contidas exclusivamente nos registros médicos. Também, não foi possível descrever os efeitos em longo prazo após a alta. Apesar dessas limitações, nosso estudo possui diversos pontos importantes. Foi brasileiro que realizou o acompanhamento desde os primeiros casos de COVID-19 na cidade em que foi conduzido até 5 meses depois e, além disso, analisou 3 grupos de pacientes, de modo a relacionar e descrever os impactos e complicações da COVID-19 no sistema renal.

CONCLUSÃO

Foi encontrada prevalência de 15% de IRA em pacientes internado com COVID-19 no serviço hospitalar analisado. Eles apresentaram piores taxas de acometimento pulmonar, necessidade de UTI, tempo de internação e de ventilação mecânica e mortalidade, o

que indica complexidade do manejo clínico e seu pior prognóstico quando internados pela COVID-19.

Trabalho realizado na

¹Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná (FEMPAR), Curitiba, PR, Brazil;

²Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba, PR, Brazil;

³Hospital Universitário Evangélico Mackenzie, Curitiba, PR, Brazil.

Correspondência:

Andressa Caroline Martins de Souza

Email: andressa1martinsdesouza@gmail.com.

Conflito de interesse: nenhum

Financiamento: Parcialmente financiado pelo Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) do Centro Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Contribuição dos autores

Conceituação: Andressa Caroline Martins de Souza

Análise formal: Stella Marchioro, Miguel Faret Almeida Oliveira

Investigação: Loyse Bohn, João Luiz dos Santos Carneiro

Administração do projeto: Miguel Carlos Riella, Bruno Siegel Guerra

Redação (esboço original): Rafael Fernandes Romani

Redação (revisão e edição): Andressa Caroline Martins de Souza

REFERÊNCIAS

- Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19.
- Hassanein M, Radhakrishnan Y, Sedor J, Vachharajani T, Vachharajani VT, Augustine J, et al. COVID-19 and the kidney. *Cleve Clin J Med*. 2020;87(10):619–31.
- 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. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(2):204–215.e1.
- Shao M, Li XM, Liu F, Tian T, Luo J, Yang Y. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients. *Pharmacol Res [Internet]*. 2020;161:105107. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105107>
- R Core Team (2020). R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.0) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2020-08-24).
- Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. 2020;January).
- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, 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.
- Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. 2020;1–10.
- Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med [Internet]*. 2020;52(7):345–53.
- Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J, et al. Outcomes for Patients With COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Kidney Int Reports [Internet]*. 2020;5(8):1149–60.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829–38.
- Lin L, Wang X, Ren J, Sun Y, Yu R, Li K, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: A meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(11):1–12.
- Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al. World incidence of AKI: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1482–93.
- Wu L, Hu Y, Yuan B, Zhang X, Chen W, Liu K, et al. Which risk predictors are more likely to indicate severe AKI in hospitalized patients? *Int J Med Inform [Internet]*. 2020;143(August):104270.
- Alexandre J, Cracowski J, Richard V, Bouhanick B. Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. 2020;81:63–7.
- Baral R, White M, Vassiliou VS. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-analysis of 28,872 Patients. *Curr Atheroscler Rep*. 2020;22(10).
- Zhaohai Zheng, Fang Peng, Xu, Buyun, Jingjing Zhao, Liuc H. Clinical and conceptual comments on "Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis." *J Infect*. 2020;81(4):647–79.
- Laurentius A, Mendel B, Prakoso R. Clinical outcome of renin-angiotensin-aldosterone system blockers in treatment of hypertensive patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Egypt Hear J*. 2021;73(1).
- Pranata R, Permana H, Huang I, Lim MA, Soetedjo NNM, Supriyadi R, et al. The use of renin angiotensin system inhibitor on mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(5):983–90.
- Brienza N, Puntillo F, Romagnoli S, Tritapepe L. Acute Kidney Injury in Coronavirus Disease 2019 Infected Patients: A Meta-Analytic Study. *Blood Purif*. 2021;50(1):35–41.
- Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):151–60.
- Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Bordell A, et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2020;67(8):425–37.