



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
LABORATÓRIO DE IMUNOPATOLOGIA KEIZO ASAMI (LIKA)
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA APLICADA À SAÚDE

RODRIGO BEZERRA

**PERFIL CLÍNICO E DESFECHOS DE PACIENTES CRITICAMENTE DOENTES
COM LESÃO RENAL AGUDA INFECTADOS PELO SARS-CoV-2: Um estudo
observacional**

Recife

2022

RODRIGO BEZERRA

**PERFIL CLÍNICO E DESFECHOS DE PACIENTES CRITICAMENTE DOENTES
COM LESÃO RENAL AGUDA INFECTADOS PELO SARS-CoV-2: Um estudo
observacional**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Biociências, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Biologia Aplicada à Saúde.

Área de concentração: Biologia Aplicada à Saúde

Orientador: Professor Jones Oliveira de Albuquerque

Coorientador: Professor José Luiz de Lima Filho

Recife

2022

Catálogo na Fonte:
Bibliotecário Bruno Márcio Gouveia, CRB-4/1788

Bezerra, Rodrigo

Perfil clínico e desfechos de pacientes criticamente doentes com lesão renal aguda infectados pelo SARS-CoV-2 : um estudo observacional / Rodrigo Bezerra. - 2022.

61 f. : il.

Orientadora: Prof. Jones Oliveira de Albuquerque.

Coorientadora: Prof. José Luiz de Lima Filho.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Biociências. Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde, Recife, 2022.

Inclui referências.

1. Nefropatias. 2. Insuficiência renal. 3. COVID-19. I. Albuquerque, Jones Oliveira de (orientador). II. Lima Filho, José Luiz de (coorientador). III. Título.

616.614

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-042-2022

RODRIGO BEZERRA

**PERFIL CLÍNICO E DESFECHOS DE PACIENTES CRITICAMENTE DOENTES
COM LESÃO RENAL AGUDA INFECTADOS PELO SARS-CoV-2: Um estudo
observacional**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, Centro Acadêmico de Biociências, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Biologia Aplicada à Saúde. Área de concentração: Biologia Aplicada à Saúde

Aprovado em: 16/02/2022

BANCA EXAMINADORA

Dr. Jones Oliveira de Albuquerque (Orientador)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Dr. Alexandre Braga Libório (Examinador Externo)
Universidade de Fortaleza (UNIFOR)

Dr. Gustavo Fernandes Ferreira (Examinador Externo)
Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora

Dedico este trabalho a todos os profissionais de saúde dos hospitais de referência para o tratamento do COVID-19 na cidade de Recife, que foram acima e além de suas obrigações durante esta pandemia. Muito obrigado!

Dedico este trabalho às vítimas e familiares desta Pandemia, que algumas das respostas científicas trazidas por essa pesquisa possam no futuro ajudar a esclarecer um pouco mais sobre esta doença;

E finalmente, dedico à Rossana, Arthur, Luma, Valfrido e Cristina (in memoriam), que foram e são meus maiores incentivadores e a razão pela qual continuo perseguindo novos desafios.

AGRADECIMENTO

Agradeço ao Professor Jones Oliveira de Albuquerque pelo apoio, incentivo e provocação científica;

Agradeço ao Professor José Luiz de Lima Filho que com sua capacidade de liderança e tranquilidade possibilitou a realização deste projeto;

Agradeço ao Professor e amigo Flávio Teles que tem sido uma referência desde os anos de residência médica e um guia nos momentos de dificuldades no curso desta pesquisa;

Agradeço a todos os colegas que trabalharam comigo na nefrologia hospitalar que mesmo durante os períodos mais críticos da pandemia, não deixaram de fazer o registro das informações essenciais para a conclusão deste trabalho sem diminuir o cuidado e atenção aos pacientes;

Agradeço aos diretores dos Hospitais de referência ao tratamento do COVID-19 na cidade do Recife, que permitiram a realização deste trabalho.

RESUMO

Os primeiros relatos indicam que a Lesão Renal Aguda (LRA) é comum durante a infecção por COVID-19. Diferentes taxas de mortalidade de LRA por SARS-CoV-2 têm sido relatadas, com base no grau de disfunção orgânica e variando de hospitais públicos a privados. No entanto, faltam dados sobre LRA em pacientes gravemente enfermos com COVID-19. Realizamos um estudo de coorte multicêntrico com 424 adultos gravemente enfermos com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e LRA, ambas associadas à SARS-CoV-2, internados em seis UTIs públicas no Brasil. Usamos regressão logística multivariável para identificar os fatores de risco para gravidade da LRA e mortalidade intra-hospitalar. Evidenciamos uma média de idade de $66,42 \pm 13,79$ anos, 90,3% estavam em ventilação mecânica (VM), 76,6% estavam no estágio 3 do KDIGO e 79% realizavam hemodiálise. A mortalidade geral foi de 90,1%. Encontramos maior frequência de diálise (82,7% versus 45,2%), VM (95% versus 47,6%), vasopressores (81,2% versus 35,7%) ($p < 0,001$) e LRA grave (79,3% versus 52,4%; $p = 0,002$) em não sobreviventes. VM, vasopressores, diálise, LRA associada à sepse e óbito ($p < 0,001$) foram mais frequentes no KDIGO 3. A regressão logística para óbito demonstrou associação com VM (OR = 8,44; IC 3,43–20,74) e vasopressores (OR = 2,93; IC 1,28–6,71; $p < 0,001$). LRA grave e necessidade de diálise não foram fatores de risco independentes para óbito. VM (OR = 2,60; IC 1,23–5,45) e vasopressores (OR = 1,95; IC 1,12–3,99) também foram fatores de risco independentes para KDIGO 3 ($p < 0,001$). Concluimos que pacientes criticamente enfermos com SRAG e LRA por COVID-19 tiveram alta mortalidade nesta coorte. A mortalidade foi amplamente determinada pela necessidade de ventilação mecânica e vasopressores, e não pela gravidade da LRA.

Palavras-chave: Insuficiência renal; Hemodiálise; COVID-19; Insuficiência respiratória; Sepse; Mortalidade.

ABSTRACT

Early reports indicate that AKI is common during COVID-19 infection. Different mortality rates of AKI due to SARS-CoV-2 have been reported, based on the degree of organ dysfunction, and varying from public to private hospitals. However, there is a lack of data about AKI among critically ill patients with COVID-19. We conducted a multicenter cohort study of 424 critically ill adults with severe acute respiratory syndrome (SARS) and AKI, both associated with SARS-CoV-2, admitted to six public ICUs in Brazil. We used multivariable logistic regression to identify risk factors for AKI severity and in-hospital mortality. The average age was 66.42 ± 13.79 years, 90.3% were on mechanical ventilation (MV), 76.6% were at KDIGO stage 3, and 79% underwent hemodialysis. The overall mortality was 90.1%. We found a higher frequency of dialysis (82.7% versus 45.2%), MV (95% versus 47.6%), vasopressors (81.2% versus 35.7%) ($p < 0.001$) and severe AKI (79.3% versus 52.4%; $p = 0.002$) in nonsurvivors. MV, vasopressors, dialysis, sepsis-associated AKI, and death ($p < 0.001$) were more frequent in KDIGO 3. Logistic regression for death demonstrated an association with MV (OR = 8.44; CI 3.43–20.74) and vasopressors (OR = 2.93; CI 1.28–6.71; $p < 0.001$). Severe AKI and dialysis need were not independent risk factors for death. MV (OR = 2.60; CI 1.23–5.45) and vasopressors (OR = 1.95; CI 1.12–3.99) were also independent risk factors for KDIGO 3 ($p < 0.001$). We concluded that critically ill patients with SARS and AKI due to COVID-19 had high mortality in this cohort. Mortality was largely determined by the need for mechanical ventilation and vasopressors rather than AKI severity.

Keywords: Renal failure; Hemodialysis; COVID-19; Respiratory insufficiency; Sepsis; Mortality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Fluxograma do estudo	43
Figura 2 -	Solicitações de vagas de leitos em fila por dia nos hospitais da rede pública do Estado de Pernambuco	51
Figura 3 -	Taxa de ocupação em leitos de UTI nos hospitais públicos da rede pública do Estado de Pernambuco	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação do KDIGO para LRA	16
Tabela 2 -	Creatinina basal estimada	18
Tabela 3 -	Escore SOFA	21
Tabela 4 -	Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score	21
Tabela 5 -	Características Gerais da Amostra (n=424)	44
Tabela 6 -	Distribuição das variáveis de acordo com a mortalidade	45
Tabela 7 -	Fatores de riscos para mortalidade e KDIGO estágio 3 (regressão logística)	46
Tabela 8 -	Distribuição das variáveis de acordo com o KDIGO	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVM	Assistência ventilatória mecânica
DM	Diabetes mellitus
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRA	Doença renal aguda
DRC	Doença renal crônica
DVA	Drogas vasoativas
ECA 2	Enzima conversora da angiotensina 2
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HD	Hemodiálise
KDIGO	Kidney disease improving global outcomes
LRA- TRS	Lesão Renal Aguda com necessidade de terapia renal substitutiva
LRA	Lesão Renal Aguda
PEEP	Pressão expiratória final positiva
qSOFA	Quick Sepsis Related Organ Failure Assessment
SARA	Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TFG	Taxa de filtração glomerular
TRS	Terapia renal substitutiva
UTI	Unidade de Terapia intensiva
VM	Ventilação mecânica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	LESÃO RENAL AGUDA	15
2.1.1	Introdução	15
2.1.2	Definição	15
2.1.3	Epidemiologia	18
2.1.4	Etiologia	20
2.1.5	Fisiopatologia	22
2.1.6	Lesão renal aguda e pulmão	26
2.1.7	Lesão renal aguda e infecções virais	30
2.2	COVID-19	32
2.2.1	Introdução	32
2.2.2	SARA associado ao COVID-19	33
2.2.3	Lesão renal aguda e COVID-19	34
2.2.4	Etiologia da lesão renal aguda no COVID-19	34
2.2.5	Comparação entre a lesão renal aguda no COVID-19 e na influenza	36
2.2.6	Recuperação da função renal após LRA associada ao COVID-19	36
3	OBJETIVOS	38
3.1	OBJETIVO GERAL	38
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	38
4	MÉTODOS	39
4.1	DESENHO DO ESTUDO, CENÁRIO E PARTICIPANTES	39
4.2	DADOS DEMOGRÁFICOS E COMORBIDADES	39
4.3	DIAGNÓSTICO DO COVID-19	40
4.4	DEFINIÇÕES DE LESÃO RENAL AGUDA E RECUPERAÇÃO	40
4.5	VARIÁVEIS RELACIONADAS À DIÁLISE	41
4.6	DESFECHOS	41
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	41
5	RESULTADOS	42
5.1	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	42
5.2	DESFECHO PRIMÁRIO	45
5.3	DESFECHOS SECUNDÁRIOS	46

6	DISCUSSÃO	48
	REFERÊNCIAS	53

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 um surto de pneumonia de origem desconhecida foi identificado na cidade de Wuhan na China. Pouco tempo depois, em 7 de janeiro de 2020, a China identificava como sendo um novo tipo do Coronavírus. Devido à sua semelhança com o coronavírus que causa a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), o mesmo foi oficialmente denominado “SARS-CoV-2” pela Organização Mundial de Saúde. Rapidamente o vírus espalhou-se internacionalmente e no dia 1 de março de 2020 a OMS classificava a situação como uma Pandemia. O epicentro da pandemia, que havia se iniciado na Ásia, segue para Europa e posteriormente para a América. O primeiro caso no Brasil foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020 e na cidade do Recife em 12 de março de 2020.

A maioria dos pacientes que se infecta pelo SARS-CoV-2 manifesta a forma leve, cuja apresentação clínica se assemelha bastante ao da influenza e cujos sintomas mais frequentes são: febre, cefaleia, astenia, dores musculares e tosse. Porém por volta de 5% dos pacientes a COVID-19 se manifesta de forma grave, principalmente entre os idosos, hipertensos, obesos e diabéticos, com necessidade de internação hospitalar. A síndrome da angústia respiratória aguda é a apresentação mais frequente da forma grave e pode estar associada ao choque séptico e a lesão renal aguda.

Relatos de achados em autópsias em pacientes acometidos por este vírus, demonstram uma proeminente lesão tubular aguda proximal, mas também agregação eritrocitária peritubular e presença de trombos glomerulares com colapso isquêmico. Pelo fato de o vírus utilizar uma proteína spike para ligar-se ao domínio extracelular da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para entrar na célula. Além do que, expressões elevadas da ECA2 são observadas tanto nas vias aéreas inferiores e superiores, como também nos rins, predominantemente nas células tubulares proximais e podócitos, acredita-se que o rim é um órgão alvo para a infecção pelo SARS-CoV-2.

Apesar das informações limitadas e divergentes sobre o acometimento renal do SARS-CoV-2, especula-se que o mecanismo de lesão renal aguda envolve um processo complexo e com várias vias de agressão, entre elas: a agressão direta do vírus, a tempestade de citocinas, a ativação da via da angiotensina II, a desregulação do complemento, a hipercoagulação e microangiopatia associado aos já conhecidos fatores de risco para lesão renal aguda.

Como demonstrado nos primeiros trabalhos publicados, a apresentação do acometimento renal difere nos diferentes continentes. Além de apresentarem incidências de lesão renal aguda diferentes, variando de 0,5-7% nos pacientes internados até 2,9-23% em

pacientes criticamente doentes. Também foram relatadas taxas de mortalidade distintas em cada região.

Por se tratar de uma doença nova cujos mecanismos de agressão, apresentação clínica e prognósticos serem pouco conhecidos. Diante do fato de que os dados iniciais publicados são conflitantes e diferem nos diferentes continentes em relação a manifestação renal da doença. Tendo em vista que as informações sobre a sua apresentação no Brasil são escassas, muitos questionamentos existem a respeito dos fatores relacionados a doença e de suas manifestações mais graves. Assim sendo, o presente estudo visa responder os seguintes questionamentos: Quais fatores podem estar relacionados ao prognóstico? Qual o perfil clínico dos pacientes com SARS-CoV-2 e insuficiência renal aguda internados em unidades de terapia intensiva na cidade do Recife? Como se apresenta a lesão renal aguda nesses pacientes?

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 LESÃO RENAL AGUDA

2.1.1 Introdução

O conhecimento sobre a importância do papel do rim no bom funcionamento do organismo remete à antiguidade, porém as primeiras publicações que descrevem a insuficiência renal datam do século XIV. John Abercombrie (1780-1828) em um artigo de 1821 intitulado “Observations on ischuria renalis” fornece a descrição, até então mais detalhada, um clássico, da Lesão Renal Aguda (LRA): “A doença surge, em geral, de repente. O sintoma peculiar é uma diminuição repentina da secreção de urina, que logo chega a uma suspensão completa dela. A aflição é provavelmente inicialmente considerada como retenção; mas o cateter sendo empregado, a bexiga está vazia ... depois de vários dias, o paciente começa a falar incoerentemente, e mostra uma tendência ao estupor. Isso aumenta gradualmente até o coma, que em poucos dias é fatal. A ocorrência de coma pode ser esperada por volta do quarto ou quinto dia a partir do momento em que a secreção de urina fica suspensa ”.

Porém foi apenas em 1941 que Bywaters fez um dos relatos mais precisos de 4 pacientes vítimas de lesão por esmagamento que desenvolveram quadro de LRA. “Quatro casos de lesão por esmagamento em membros, produzindo choque, são descritos em que após a recuperação devido à substituição de fluido circulatório os pacientes apresentavam oligúria e cilindros pigmentares. Eles morreram em cerca de uma semana com retenção de nitrogênio. A necropsia revelou alterações degenerativas nos túbulos convolutos proximais e cilindros pigmentares na parte mais distal do néfron”. Apesar do longo conhecimento da síndrome, a padronização da definição só ocorre neste século. E apesar do longo conhecimento desta síndrome, ela ainda não é completamente elucidada e muitas perguntas ainda precisam de respostas.

2.1.2 Definição

A Lesão Renal Aguda (LRA) é uma síndrome definida como uma alteração abrupta da função renal sendo associada com várias etiologias e mecanismos fisiopatológicos. Ocorrendo geralmente recuperação total ou parcial da função renal após o fim do insulto renal. Desde os primórdios da medicina moderna o diagnóstico correto baseia-se na identificação de uma doença a partir de seus sinais e sintomas, e dando-lhe uma designação descritiva aceita dentro

de um sistema taxonômico formal padronizado de nomenclatura. Foi a partir de 2012 que a Sociedade Internacional de Nefrologia padronizou critérios para definir a presença e a severidade da LRA, quando publicou a classificação de KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) para LRA (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação do KDIGO para LRA

Estágio	Creatinina sérica	Débito urinário
1	Aumento de 0.3 mg/dl em até 48h ou 1.5-1.9 vezes em relação a creatinina basal em 7 dias	< 0.5 ml/Kg/h por 6-12h
2	Aumento de 2.0-2.9 vezes em relação a creatinina basal	< 0.5 ml/Kg/h por \geq 12h
3	Aumento \geq 3 vezes em relação a creatinina basal ou Aumento para \geq 4 mg/dl ou Início de TRS	< 0.3 ml/Kg/h por \geq 24h ou Anúria \geq 12h

KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International Supplements (2012) 2.

E foi após essa classificação que se tornou possível as comparações epidemiológicas e de desfechos entre os dados de diferentes locais. Apesar da classificação ser única para a apresentação da síndrome, sua etiologia e mecanismos fisiopatológicos são distintos.

Segundo o KDIGO, a LRA é definida com um dos seguintes achados:

- Aumento da Creatinina sérica \geq 0.3 mg/dl dentro de 48h; ou
- Aumento da creatinina sérica \geq 1.5 vezes a creatinina basal. O que é sabido ou presumido ter ocorrido nos últimos 7 dias; ou
- Volume urinário < 0.5ml/kg/h por 6h.

A definição da síndrome não leva em consideração a sua etiologia e sim que as manifestações e consequências clínicas são bem similares o que por sua vez justificaria uma definição única.

Outro conceito importante é o da creatinina basal, pois será através deste que conseguiremos definir de quanto foi a elevação da creatinina e desta forma poderemos classificar de forma correta a severidade da LRA. Idealmente, o valor escolhido reflete com precisão a função renal em estado estacionário antes do início da LRA. No entanto, as informações sobre a função renal pré-hospitalar costumam estar parcial ou totalmente ausentes, levando ao uso de valores de referência substitutos que podem influenciar a quantificação da LRA e sua gravidade. Quando tivermos acesso, a medida da creatinina sérica ambulatorial, definida como a medição ambulatorial mais recente entre os dias 7 e 365 antes da

hospitalização, é considerada o valor mais fidedigno do nível basal de creatinina. Quando não for possível o acesso a esta informação, recomenda-se: (1) a utilização da creatinina estimada baseada numa taxa de filtração glomerular de 75 ml/min (Tabela 1), (2) o uso da creatinina mais baixa para pacientes internados ou (3) a utilização da creatinina sérica da admissão. Como demonstrado por Siew e cols, a utilização de valores de creatinina basal baseados numa taxa de filtração glomerular de 75 ml/min ou a utilização do menor nível de creatinina na internação influiu significativamente a incidência de lesão renal aguda em cerca de metade, produzindo especificidades baixas de 77-80%. Em contraste, o uso do valor da creatinina sérica na admissão como linha de base subestimou significativamente a incidência em cerca de um terço, resultando em uma sensibilidade baixa de 39%.

Também é necessário definir o conceito de recuperação da função renal. Com a evolução do quadro, o paciente pode evoluir para 03 três situações específicas: (1) recuperação total da função renal, que seria considerada quando a creatinina sérica retorna à linha de base ou valor de referência ou inferior, (2) recuperação parcial quando o declínio da creatinina sérica é de $\pm 0,3$ mg/dL, mas não atinge a linha de base ou a creatinina sérica de referência e (3) a não recuperação é estabelecida quando a creatinina sérica não diminui ou o paciente permanece em diálise. Porém em 2012, o KDIGO introduziu um novo conceito, a de Doença Renal Aguda (DRA) que seria posteriormente adaptada pelo ADQI e definida como uma condição na qual o KDIGO estágio 1 ou superior, conforme definido por KDIGO, está presente ≥ 7 dias após um evento de início de LRA e < 90 dias. E nos casos onde a disfunção renal persiste por mais de 90 dias denominar-se-ia doença renal crônica. Estes conceitos apresentam uma importante relevância clínica, tendo em vista que os diferentes desfechos impactam diferentemente no prognóstico do paciente, como demonstrado por Kellum e colaboradores que ao estudar os dados de 16.968 pacientes criticamente doentes com LRA KDIGO estágio 2 ou 3, evidenciou que a apresentação mais comum (4.508; 26,6%) foi a reversão precoce sustentada (recuperação completa da função renal em até 7 dias do início do quadro de LRA) até a alta, mas quase o mesmo número de pacientes (4.496; 26,5%) não tiveram nenhuma reversão. Os demais pacientes tiveram reversão tardia após o sétimo dia (9,7%); reversão precoce com uma ou mais recidivas, mas com recuperação final (22,5%); e recaída sem recuperação (14,7%). Pacientes que apresentaram a reversão precoce apresentaram uma sobrevida de 1 ano ajustada por idade variando de mais de 90% para menos de 40% para pacientes que nunca realizaram reversão. As recidivas são comuns (37,3%), especialmente nas primeiras 72 horas após a reversão, e estão associadas a um risco cinco vezes maior de morte em 1 ano em comparação com a reversão sustentada precoce.

Outro conceito de suma importância é o de LRA comunitária, que é considerada quando o paciente apresenta uma creatinina sérica elevada nas primeiras 48 horas de admissão e adquirida no hospital quando a LRA se desenvolve após 48h da internação hospitalar. Em metanálise conduzida por Inokuchi e colaboradores, os pacientes com LRA comunitária tiveram uma taxa significativamente maior de KDIGO LRA estágio 3 em comparação com aqueles com LRA hospitalar. A metanálise revelou que os pacientes com LRA comunitária apresentaram mortalidade hospitalar significativamente menor (odds ratio (OR) = 2,79; Z = 8,22; intervalo de confiança de 95% (IC), 2,18 - 3,56; p < 0,001) e menor tempo de internação hospitalar (OR = 2,55; Z = 5,81; IC 95%, 1,86 - 3,50; p < 0,001).

Tabela 2 - Creatinina basal estimada

Idade (anos)	Homem negro(mg/dl)	Homem não negro (mg/dl)	Mulher (mg/dl)	Mulher negra (mg/dl)	Mulher não negra (mg/dl)
20-24	1.5	1.3	1.2	1.0	1.0
25-29	1.5	1.2	1.1	1.0	1.0
30-39	1.4	1.2	1.1	0.9	0.9
40-54	1.3	1.1	1.0	0.9	0.9
55-65	1.3	1.1	1.0	0.8	0.8
>65	1.2	1.0	0.9	0.8	0.8

Taxa de filtração glomerular estimada = 75 (ml/min por 1.73 m²) = 186 × (creatinine sérica [SCr]) - 1.154 × (idade) - 0.203 × (0.742 se fêmea) × (1.210 se negro) = exp(5.228 - 1.154 × In [SCr]) - 0.203 × In(idade) - (0.299 se fêmea) + (0.192 se negro). Reimpresso de Bellomo R, Ronco C, Kellum JA e cols. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004; 8: R204-212 com permissão de Bellomo R e cols.

2.1.3 Epidemiologia

Para compreensão do perfil epidemiológico da LRA na América Latina, foi conduzido o estudo EPILAT-IRA pela comissão de LRA da Sociedade Latino-Americana de Nefrologia e Hipertensão (SLANH). Neste estudo observacional, prospectivo, longitudinal, de coorte multinacional realizado de 1º de novembro de 2017 a 31 de julho de 2018, envolvendo 15 países latino-americanos e onde foram incluídos 905 pacientes com LRA, as características observadas foram: Idade média de 64 (50-74) anos; a maioria deles eram do sexo masculino (61%) e mestiços (42%). Comorbidades estavam presentes em 77%. A LRA adquirida na comunidade ocorreu em 514 casos (62%) e LRA adquirida no hospital nos 313 pacientes restantes (38%). A maioria dos pacientes estavam internados nas enfermarias (439, 48%), 254 (28%) na unidade de terapia intensiva (UTI) e 108 (12%) no pronto-socorro. Dentre as etiologias mais frequentes encontradas na LRA hospitalar: sepse (51,1%), desidratação (33,9%)

e síndrome cardiorenal (20%) e na LRA comunitária: desidratação (51,4%), sepse (35,4%) e infecção (25,3%). A terapia de reposição renal foi realizada em 29% dos casos. A mortalidade hospitalar foi de 26,5%. No seguimento de 90 dias, a recuperação renal parcial ou completa foi de 81% e a mortalidade de 24%. Por sua vez, nesta outra metanálise, que incluiu pacientes que desenvolveram LRA hospitalar utilizando o critério do KDIGO, englobando > 40 países, Susantitaphong e colaboradores evidenciaram taxas combinadas de incidência de LRA de 21,6% em adultos (95% intervalo de confiança [95% CI], 19,3 a 24,1) e 33,7% em crianças (95% CI, 26,9 a 41,3). As taxas combinadas foram 11,5%, 4,8% e 4,0% para o estágio 1, estágio 2 e estágio 3 do KDIGO, respectivamente. A taxa combinada de necessidade de diálise foi de 2,3%. A maior taxa combinada de LRA foi observada em ambientes de cuidados intensivos (31,7%; IC de 95%, 28,6 a 35,0), seguida por cirurgia cardíaca (24,3%; IC de 95%, 20,4 a 28,8). Apresentaram taxas combinadas de mortalidade de 23,9% em adultos (95% CI, 22,1 a 25,7) e 13,8% em crianças (95% CI, 8,8 a 21,0). O OR combinado não ajustado para mortalidade por todas as causas em pacientes com LRA foi de 4,95 (IC de 95%, 4,13 a 5,92) em relação a pacientes sem LRA. O OR combinado para o KDIGO estágio 1–3 foi de 3,37 (IC de 95%, 2,43 a 4,68), 7,52 (IC de 95%, 5,03 a 11,27) e 13,19 (95% CI, 8,39 a 20,76), respectivamente. Para pacientes que necessitaram de diálise, a OR combinada para mortalidade foi a mais alta, de 24,08 (IC de 95%, 12,62 a 45,95). No AKI-EPI study (Acute Kidney Injury–Epidemiologic Prospective Investigation study) que foi um estudo transversal multinacional sobre a epidemiologia da LRA em pacientes de UTI, realizado em 97 centros durante a primeira semana de admissão do paciente na UTI, utilizando os critérios KDIGO completo. Mostrou-se que a LRA ocorreu em mais da metade dos pacientes da UTI [57,3%; Intervalo de confiança de 95% (IC) 55,0–59,6]. Neste estudo as etiologias mais frequentes da LRA foram sepse (40,7%) e hipovolemia (34,1%). O KDIGO estágio 1 ocorreu em 331 pacientes (18,4%; 95% IC 16,7–20,2), KDIGO estágio 2 em 161 pacientes (8,9%; 95% IC 7,7–10,3) e KDIGO estágio 3 em 540 pacientes (30,0%; IC 95% 27,9–32,1). Durante o período do estudo, um total de 243 pacientes foram tratados com TRS (13,5% de todos os pacientes; IC 95% 12,0–15,1 e 23,5% dos pacientes com LRA; IC 95% 21,1–26,2). O aumento da gravidade da LRA foi associado ao aumento da mortalidade quando ajustado para outras variáveis, OR do estágio 1 = 1,679 (IC 95% 0,890–3,169; $p = 0,109$), OR do estágio 2 = 2,945 (IC 95% 1,382–6,276; $p = 0,005$) e OR do estágio 3 = 6,884 (IC 95% 3,876–12,228; $p < 0,001$) e os pacientes que desenvolveram LRA tiveram pior função renal na alta hospitalar com taxa de filtração glomerular estimada inferior a 60 mL/min/1,73 m² em 47,7% (IC 95% 43,6–51,7) versus 14,8% (IC 95% 11,9–18,2) naqueles sem LRA, $p < 0,001$. Além de uma incidência significativamente importante entre

pacientes hospitalizados, especialmente entre pacientes criticamente doentes, essa síndrome ainda está associada ao aumento da mortalidade independente de sua etiologia. Em um estudo epidemiológico que utilizou o banco de dados do NHDS (National Hospital Discharge Survey) de 2001, o qual representa 1% de todas as hospitalizações dos Estados Unidos, Liangos e colaboradores avaliaram o perfil epidemiológico e o desfecho dos pacientes que receberam alta com o diagnóstico de LRA. Nesse estudo foi utilizado a elevação de pelo menos 0,5 mg/dl da creatinina basal como definição de LRA. Como achados importantes foram demonstrados que 1,9% dos pacientes que receberam alta naquele ano apresentaram o diagnóstico de LRA. O diagnóstico de LRA na alta também foi mais comumente atribuído a indivíduos com um diagnóstico coexistente de insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar crônica, doença renal crônica, câncer e infecção por HIV, mas menos comumente a indivíduos com diagnóstico coexistente de doença arterial coronariana, diabetes e hipertensão. Pacientes com código de diagnóstico de LRA também eram mais propensos a ter diagnóstico de sepse ou ter sido submetidos a cirurgia cardíaca. Um total de 7,5% dos pacientes com diagnóstico de LRA necessitaram de diálise. Enquanto a mortalidade hospitalar geral foi de 2,6%, os pacientes que receberam alta com diagnóstico de LRA tiveram uma taxa de mortalidade mais elevada em comparação com aqueles sem LRA (21,3% versus 2,3%; $P < 0,0001$).

2.1.4 Etiologia

A Etiologia da LRA pode ser dividida em 3 grupos. Sendo eles:

Diminuição da perfusão renal: hipovolemia (por exemplo, hemorragia, vômito ou diarreia), diminuição do débito cardíaco (por exemplo, insuficiência cardíaca ou embolia pulmonar), vasomodulação renal prejudicada (por exemplo, antiinflamatórios não esteroidais, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, ciclosporina ou hipercalcemia) e / ou vasodilatação (por exemplo, sepse ou síndrome hepatorenal);

Obstrutiva (obstrução uretral, obstrução ureteral e bexiga neurogênica);

Inerentes ao rim: Com base nos compartimentos microanatômicos renais pode ser subdividida em renovascular, glomerular, tubular ou intersticial. As causas renovasculares de LRA incluem estenose vascular, vasculite ou microangiopatias trombóticas (por exemplo, coagulação intravascular disseminada ou induzida por drogas).

A LRA glomerular inclui doenças do complexo imunológico, como lúpus e glomerulonefrite pós-infecciosa. A LRA tubular e intersticial pode ser causada por isquemia (choque), inflamatória (por exemplo, sepse, infecções), rabdomiólise, hemólise, cristais,

etilenoglicol, contraste, toxicidade da cisplatina ou medicamentos (por exemplo, aminoglicosídeos, rifampicina e aciclovir).

Dentre as etiologias, destaca-se a LRA associada a sepse, cuja definição exige a presença simultânea dos critérios de Sepsis-3 e KDIGO. Por sua vez, sepse é definida como uma disfunção orgânica com risco de vida, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. E a disfunção orgânica pode ser identificada como uma mudança aguda no escore SOFA (Tabela 3) total de 2 pontos.

Tabela 1 - Escore SOFA

	0	1	2	3	4
PaO₂/FiO₂	≥400	<400	<300	<200 com suporte ventilatório	<100 com suporte ventilatório
Plaquetas (x 10³)	≥150	<150	<100	<50	<20
Bilirrubina (mg/dl)	<1.2	1.2-1.9	2-5.9	6-11.9	≥12
Cardiovascular	PAM ≥70mmhg	PAM <70mmhg	Dopamina ≤5 ou dobutamina qualquer dose	Dopamina >5 ou epinefrina ≤0.1 ou noradrenalina ≤0.1	Dopamina >15 ou epinefrina >0.1 ou noradrenalina >0.1
Glasgow	15	14-13	12-10	9-6	<6
Creatinina ou Débito urinário (ml/dia)	<1.2	1.2-1.9	2-3.4	3.5-4.9 ou DU <500ml/dia	>5 ou DU <200ml/dia

* Agentes adrenérgicos administrados por pelo menos 1 h (as doses dadas são em µg / kg-min). Reimpresso de Vincent e cols. *The SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med (1996) 22:707-710 com permissão de Vincent e cols.*

O qSOFA (Tabela 4) é uma outra ferramenta que utiliza três variáveis para prever morte e permanência prolongada na UTI em pacientes com sepse conhecida ou suspeita: uma frequência respiratória ≥ 22 respirações / min, um escore de coma de Glasgow < 15 e uma pressão arterial sistólica ≤ 100 mm Hg. Quando quaisquer duas dessas variáveis estão presentes simultaneamente, o paciente é considerado qSOFA positivo. No estudo original, os autores demonstraram que apesar de apenas 24% dos pacientes infectados terem apresentado um escore qSOFA ≥ 2, foram esses os pacientes responsáveis por 70% dos piores prognósticos.

Tabela 2 - Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score

Parâmetros	Pontos
Frequência respiratória ≥ 22irm	1

Escala de coma de Glasgow < 15	1
PAS ≤ 100 mmhg	1

Adaptado de Seymour e cols. Assessment of clinical criteria for sepsis: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:762–774

2.1.5 Fisiopatologia

Como 70% das LRAs são de origem intrínseca, concentraremos a explicação dos mecanismos fisiopatológicos nesse mecanismo. Por muito tempo imaginava-se que o principal mecanismo fisiopatológico da LRA era hemodinâmico. No entanto, um crescente corpo de evidências sugere que a LRA pode ocorrer na ausência de sinais evidentes de hipoperfusão, seja global ou regional. Murugan e cols demonstraram num estudo em grande escala que incluiu mais de 1.800 pacientes com diagnóstico confirmado de pneumonia, demonstrou que a LRA era comum entre pacientes com pneumonia não grave, incluindo aqueles que nunca foram admitidos na unidade de terapia intensiva e nem tinham qualquer evidência de instabilidade hemodinâmica. As evidências atuais sugerem que a origem da maioria dos casos de LRA é multifatorial, e não o resultado de um insulto individual e que vários mecanismos simultâneos podem estar em ação. Esses mecanismos incluem inflamação, distorção profunda e heterogênea do fluxo microvascular nos níveis peritubular e glomerular e estimulação dos processos de controle de qualidade mitocondrial e interrupção do ciclo celular. E tudo inicialmente seria desencadeado por uma resposta imunomediada após uma agressão.

Existe uma ligação e uma interlocução entre os sistemas imunológico e renal. Os rins contribuem para a homeostase do sistema imunológico, removendo citocinas circulantes e toxinas bacterianas (por exemplo, lipopolissacarídeo [LPS]). Evidências reforçam o envolvimento de células epiteliais tubulares renais (RTECs) e os braços inatos e adaptativos do sistema imunológico na patogênese da LRA intrínseca. Padrões moleculares pró-inflamatórios associados a danos (DAMPs), padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), receptores toll-like (TLRs), estresse oxidativo, fator induzível por hipóxia (HIF), sistema complemento, moléculas de adesão, morte celular, células dendríticas renais residentes (DCs), neutrófilos, linfócitos T e B, macrófagos, células T natural killer (NKT), citocinas secretadas e quimiocinas contribuem para a imunopatogênese da LRA. Assim, a perda da homeostase do sistema imunológico pode ter efeitos diretos ou indiretos na patologia do sistema renal.

Sepse é uma das causas mais comuns de LRA. Na sepse, há uma resposta inflamatória sistêmica, desencadeada pelo sistema imune inato, para atacar patógenos bacterianos estranhos (LPS) e toxinas com o objetivo de limitar sua disseminação. Essa resposta inflamatória

sistêmica leva à liberação de PAMPs e DAMPs na circulação. Os PAMPs são liberados de patógenos e os DAMPs são liberados de tecidos danificados e feridos nos locais de infecção, e tanto os PAMPs quanto os DAMPs iniciam e sinalizam ao sistema imunológico para lutar contra os patógenos invasores e as toxinas. O fato de o rim receber 20% do débito cardíaco e filtrar cerca de 120 a 150 mL de plasma a cada minuto o coloca na linha de frente para ser exposto a tais mediadores. DAMPs e PAMPs podem ser reconhecidos não apenas por células do sistema imunológico, mas também por células epiteliais e parenquimatosas, por meio de receptores de reconhecimento de padrões. Estes incluem receptores do tipo Toll (TLRs), receptores do tipo NOD e receptores do tipo RIG-IY. Tanto os DAMPs quanto os PAMPs podem exercer seus efeitos sobre as células tubulares renais por meio da microcirculação peritubular ou podem ser filtrados nos glomérulos ligando-se e ativando as RTECs, células endoteliais renais e glomerulares podendo levar a mudanças estruturais nos capilares glomerulares e peritubulares. Nos rins, vários TLRs (TLR1, TLR2, TLR3, TLR4 e TLR6) são expressos por vários compartimentos renais e contribuem para as respostas inflamatórias do sistema imunológico e danos ao tecido renal. Por exemplo, em rins obtidos de humanos saudáveis, o TLR2 é expresso no endotélio e na cápsula de Bowman, enquanto o TLR4 é expresso no endotélio e não há expressão tubular de TLR2 ou TLR4. Os TLRs contribuem para os mecanismos de defesa imune inato e adaptativos renais, reconhecendo os PAMPs, bem como os sinais endógenos de lesão tecidual. Após a filtração glomerular, as células tubulares renais são sensíveis às toxinas livremente filtradas. O acúmulo de toxinas e LPS pode induzir a necrose de células tubulares renais e, subsequentemente, levar à inflamação renal mediada por TLR4.³² As células epiteliais tubulares proximais na região S1 reconhecem o LPS filtrado por meio de seu TLR4, e o LPS é então internalizado por endocitose. A ligação de LPS a TLR4 é dependente de sua interação com a proteína de ligação a LPS (LBP) e da interação subsequente com o CD14 ligado à membrana. Dentro do rim, este complexo LPS LBP-CD14-TLR4 está localizado na borda em escova apical dos túbulos proximais e inicia uma cascata de sinalização a jusante. Esses achados levaram a sugerir que o segmento S1 do túbulo proximal atua como um sensor de perigo que ativa uma série de eventos resultando em estresse oxidativo dentro dos segmentos tubulares distais (S2, S3) e que poderia explicar a disfunção tubular no cenário de sepse. Tanto os TLRs quanto o complemento atuam como sensores precoces de danos aos tecidos. A ativação das células endoteliais causa alterações estruturais importantes nos capilares glomerulares e peritubulares. A expressão das moléculas de adesão facilita a ligação de neutrófilos e plaquetas à superfície endotelial e ativa essas células para liberar fatores de coagulação e mediadores inflamatórios. Enzimas proteolíticas e espécies reativas de oxigênio (ROS) liberadas das células

imunológicas contribuem para a degradação do tecido. A função imune mediada do complemento controla o processo homeostático e elimina os agentes infecciosos. Como parte da imunidade inata, o sistema do complemento é um agente importante na patogênese da lesão de isquemia/reperfusão (I / R), e a LRA e o bloqueio do complemento na lesão de I / R podem ser eficazes para a prevenção da fibrose renal após LRA isquêmica. Em amostras de biópsia de rim humano morfológicamente normal, pequenas quantidades de C3d ativado foram observadas na membrana basal tubular, enquanto em amostras de biópsia obtidas de pacientes com necrose tubular aguda (NTA), deposição significativa de complemento C3d foi observada na membrana basal tubular sem evidência de deposição de C4d.

Entre outros mecanismos associados a fisiopatologia da LRA poderíamos destacar a autofagia (e o processo especializado de remoção mitocondrial denominado mitofagia), que é um mecanismo de controle de qualidade conservado evolutivamente, pelo qual as células eucarióticas removem e digerem organelas disfuncionais do citoplasma. Durante a sepse, a inflamação mediada por TLR-4Y, o estresse oxidativo e as alterações na cadeia de transporte de elétrons que desacoplam a respiração da produção de ATP e despolarizam a membrana mitocondrial são desencadeadores potentes da mitofagia. Este desacoplamento mitocondrial precoce caracterizado por um incremento no consumo de O₂ (VO₂) não deve ser confundido com a resposta adaptativa que ele desencadeia, que é enquadrada pela ativação da mitofagia e é caracterizada por um decréscimo no VO₂ e conservação de energia. No rim, a mitofagia é ativada logo 3 horas após a sepse induzida em cobaias, sugerindo que é parte da resposta inicial das células epiteliais tubulares à lesão. É importante ressaltar que o declínio dependente do tempo na mitofagia foi associado à disfunção tubular proximal com diminuição do transporte de sódio e depuração de creatinina e aumento de ureia e creatinina. A resposta de uma célula a estressores, como mediadores inflamatórios, seria interromper suas atividades que consomem energia. Aproximadamente 80% do consumo renal de oxigênio é usado pela bomba Na/K-ATPase para reabsorção de sódio. A realocação das bombas tubulares de sódio da membrana basolateral para a apical ou lateral, como visto durante a inflamação, efetivamente interrompe sua maquinaria, causando uma redução significativa no consumo de oxigênio. Finalmente, a ativação insuficiente da mitofagia foi associada a um pior resultado em pacientes criticamente enfermos, e foi postulado que contribui para a disfunção celular e orgânica. Por outro lado, a estimulação da autofagia foi mostrada em ser eficaz na proteção da função do órgão. Para manter um estado estável homeostático, as células estão constantemente se adaptando às necessidades fisiológicas e respondendo a estímulos extracelulares. No entanto, uma vez que os limites das capacidades fisiológicas celulares adaptativas são excedidos ou após a exposição

a estímulos extracelulares letais, a lesão celular progride para a morte celular. A capacidade da célula de cometer suicídio é um importante processo de proteção durante infecções intracelulares. No entanto, essa morte celular regulada também é desencadeada quando os PAMPs e os DAMPs, liberados durante a sepse, se ligam aos receptores da superfície celular. No cenário de sepse, a morte celular pode, portanto, acelerar a inflamação e a lesão do tecido. O Comitê de Nomenclatura sobre Morte Celular sugeriu que a morte celular pode ser classificada em três grupos principais: morte celular não regulada / acidental (ACD), morte celular regulada (RCD) e morte celular programada (PCD). ACD (necrose desregulada) é não geneticamente e/ou não PCD que pode ser desencadeada por estresse químico, físico ou mecânico e ocorre de forma incontrolável. RCD descreve a morte celular desencadeada por uma maquinaria geneticamente ou não codificada e regulada (induzida e / ou inibida) por intervenções farmacológicas ou genéticas específicas. O desenvolvimento celular e a homeostase são regulados via PCD (apoptose e piroptose), que é um processo celular geneticamente regulado. Receptores na superfamília do fator de necrose tumoral (TNF) desencadeiam PCD (vias extrínsecas e ativação de receptores de morte, como Fas) ou PCD pode ser desencadeado diretamente por meio da ativação de efetores mitocondriais (via intrínseca e estresse mitocondrial ou retículo endoplasmático).

Uma situação reconhecida de risco para a LRA é a hipóxia do tecido renal, que por si só pode levar a alterações patológicas, independentemente de outros fatores de risco conhecidos para doença renal. HIF (fator indutor de hipóxia) é um gene chave e fator de transcrição que regula as respostas adaptativas contra condições de hipóxia para controlar o fornecimento de oxigênio, vascularização e neoangiogênese, tônus vascular e metabolismo da glicose e glicólise anaeróbica no rim. Na LRA, os eventos isquêmicos e não isquêmicos levam à hipóxia renal e ativação do HIF para proteger o rim contra a hipóxia e induzir respostas adaptativas. Por exemplo, a hipóxia pode ser demonstrada em biópsias renais humanas após o transplante, e o HIF se acumula imediatamente após o enxerto e durante a fase de hipóxia e é amplamente expresso durante a fase de recuperação da LRA após 2 semanas do transplante, independentemente da histologia renal. A ativação intrínseca do HIF é submáxima na LRA, e o aumento adicional do HIF pode melhorar a lesão renal isquêmica. Existem vários fatores que podem predispor à LRA e ativar o HIF renal, incluindo depleção de volume, envelhecimento, diabetes, meio de radiocontraste, inibição da ciclooxigenase ou vasoconstrição. O mecanismo fisiopatológico do desenvolvimento da LRA é complexo e ainda não plenamente reconhecido. Nestes últimos anos houve um grande avanço na compreensão de vários mecanismos envolvidos.

2.1.6 Lesão renal aguda e pulmão

Fisiologicamente o rim é um órgão que recebe uma oferta de oxigênio desproporcionalmente elevada quando comparada a outros órgãos. Os rins recebem 20-25% do débito cardíaco em repouso. O fluxo sanguíneo renal por 100 gramas de tecido é de aproximadamente 400 ml/min, enquanto o do coração, por exemplo, é de 80 ml/min. Deste fluxo, 90% destinam-se ao córtex renal e apenas 1% a medula interna. A diferença arteriovenosa de oxigênio renal é de apenas 1.5 ml O₂/ 100 ml de fluxo sanguíneo, enquanto no coração é de aproximadamente 10 ml O₂/ 100 ml de fluxo sanguíneo. Mesmo o rim possuindo apenas 0.5% do peso corporal total, ele consome 7% de todo oxigênio consumido pelo corpo. Esta alta demanda de oxigênio está associada ao consumo tubular de oxigênio necessário para as trocas de soluto e elevada taxa de glicólise aeróbica. Sendo a maioria do consumo de oxigênio devido a reabsorção do sódio filtrado tubular. Por essas razões trata-se de órgão altamente vulnerável à hipoxemia.

Dados epidemiológicos relacionam a interação rim-pulmão em pacientes gravemente enfermos e esta relação entre lesão renal e lesão pulmonar apresenta-se de forma bidirecional. Como evidência disso, podemos citar primeiramente a frequente associação da LRA com a síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) / lesão pulmonar aguda. Em estudo publicado pelo National Heart, Lung and Blood Institute ARDS Clinical Network Trial, no qual foram acompanhados 876 indivíduos com lesão pulmonar aguda e dos quais 209 pacientes (24%) desenvolveram lesão renal aguda durante os primeiros quatro dias de inscrição no estudo. Em estudo publicado por Darmon e colaboradores, que incluiu 1.879 pacientes com SARA, a LRA ocorreu em 31,3% dos pacientes e foi mais comum em pacientes com SARA (44,3% versus 27,4% em pacientes sem SARA; $P < 0,001$). Após o ajuste para fatores de confusão, tanto a ventilação mecânica sem SARA (odds ratio [OR], 4,34; intervalo de confiança de 95% [IC 95%], 3,71 a 5,10) e SARA (OR, 11,01; IC 95%, 6,83 a 17,73) foram independentemente associados com LRA. Além do que, foi observada uma maior mortalidade nos pacientes com LRA associada a SARA do que nos sem SARA (42,3% versus 20,2%; $P < 0,001$). Ainda em alinhamento com esses achados, uma revisão sistemática e metanálise mostrou que a ventilação mecânica invasiva aumenta as chances de LRA por um fator de três. O odds ratio combinado para o efeito geral da ventilação mecânica na LRA foi de 3,16 (IC de 95% 2,32 a 4,28, $P < 0,001$).

O mecanismo subjacente exato da LRA em pacientes com SARA é uma área de intensa pesquisa, porque ainda não é claramente compreendido. Vários estudos tentam explicar a fisiopatologia da LRA na SARA. Os três principais mecanismos possíveis são: ventilação mecânica, hipoxemia e inflamação sistêmica. Porém, dentre esses três fatores, a ventilação mecânica parece ser o evento mais significativo. A ventilação mecânica pode induzir a LRA por três mecanismos propostos: a) por meio de efeitos na gasometria arterial; b) por um efeito no fluxo sanguíneo sistêmico e renal e c) desencadeando uma reação inflamatória pulmonar com liberação sistêmica de mediadores inflamatórios. A ventilação mecânica leva a uma cascata de eventos em vários órgãos, incluindo os rins, que aumenta o risco do desenvolvimento da LRA. Acredita-se que a hipoxemia grave reduz o fluxo sanguíneo renal e pode levar à insuficiência renal funcional em humanos e animais. No entanto, existem relatos conflitantes sobre os efeitos renais da hipoxemia moderada. Vários estudos sugerem que a hipoxemia leve sem hipercapnia concomitante não exerce efeito significativo na hemodinâmica renal. Outros estudos demonstraram que a hipoxemia sem hipercapnia aguda aumenta a resistência vascular renal, levando à hipoperfusão renal e a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). Os mecanismos subjacentes pelos quais as mudanças na oxigenação induzem a nefropatia vasomotora não são totalmente compreendidos. O efeito da hipercapnia no fluxo sanguíneo renal está bem documentado em estudos com animais, em indivíduos normais e em indivíduos com insuficiência respiratória ou doença pulmonar obstrutiva crônica. Os níveis de PaCO₂ correlacionam-se inversamente com o fluxo sanguíneo renal. A hipercapnia pode reduzir o fluxo sanguíneo renal por mecanismos diretos e indiretos. A hipercapnia causa diretamente vasoconstrição renal e estimula a liberação de noradrenalina agindo no sistema nervoso simpático. Isso sugere que as mudanças na PaCO₂, independentes da PaO₂, desempenham um papel central na determinação da resposta renovascular às mudanças nas pressões gasosas arteriais. No entanto, em um modelo *in vitro* de isquemia renal, a apoptose induzida por isquemia de células tubulares renais de rato exigiu uma PaO₂ baixa e uma PaCO₂ alta. A ventilação mecânica exerce efeitos hemodinâmicos sistêmicos por meio de uma complexa interação entre a pressão intratorácica, o volume intravascular e o desempenho cardíaco. A ventilação mecânica diminui o débito cardíaco ao diminuir a pré-carga, afetando tanto a geometria do ventrículo esquerdo quanto o volume e a resistência vascular pulmonar e, além disso, aumentando a pós-carga do ventrículo direito. As evidências para esses mecanismos propostos são conhecidas há décadas, com base em estudos em modelos animais e seres humanos durante a ventilação espontânea ou ventilação mandatória controlada em combinação com níveis crescentes de pressão expiratória final positiva (PEEP). Durante a ventilação

mecânica, uma diminuição do débito cardíaco pode levar à diminuição da perfusão renal e está associada à redução da função renal em vários modelos animais e em pacientes com insuficiência respiratória. Vários estudos demonstraram a redistribuição do fluxo sanguíneo dos néfrons corticais para os justamedulares durante a ventilação com PEEP, enquanto o fluxo sanguíneo renal total permaneceu inalterado. Isso foi associado com diminuição do débito urinário, diminuição da depuração da creatinina e aumento da reabsorção fracionada de sódio, sugerindo que nenhuma, ou pequenas diminuições no fluxo sanguíneo renal podem afetar seriamente a função renal. Vários estudos clínicos implicam a inflamação na patogênese da lesão pulmonar aguda complicada pela LRA. Níveis sanguíneos elevados de inibidor-1 do ativador do plasminogênio, interleucina-6 (IL-6) e receptores de fator de necrose tumoral solúvel são encontrados em pacientes com SDRA complicada por LRA em comparação com pacientes sem LRA. Estudos experimentais usando lesão de isquemia-reperfusão renal e nefrectomia bilateral (BNx), identificou vários mecanismos diferentes pelos quais a LRA causa lesão pulmonar, incluindo aumento da infiltração de neutrófilos, permeabilidade vascular, desregulação dos transportadores de sal e água e expressão de citocinas e quimiocinas inflamatórias. Para testar o papel da IL-6 circulante na lesão pulmonar mediada por LRA, em estudo publicado por Ahuja e colaboradores, a IL-6 murina recombinante foi administrada em camundongos deficientes em IL-6. Para testar o papel de CXCL1 na lesão pulmonar mediada pela LRA, CXCL1 foi inibido pelo uso de camundongos deficientes em CXCR2 e anticorpos anti-CXCL1 em camundongos com LRA isquêmica ou nefrectomia bilateral. A injeção de IL-6 recombinante em camundongos deficientes em IL-6 com LRA aumentou o CXCL1 do pulmão e os neutrófilos do pulmão. CXCL1 endotelial pulmonar foi aumentado após LRA. Os camundongos com deficiência de CXCR2 e tratados com anticorpo CXCL1 com LRA isquêmica ou nefrectomia bilateral apresentaram conteúdo reduzido de neutrófilos no pulmão.⁵¹ Além da IL-6 outros mecanismos inflamatórios relacionam a lesão pulmonar aguda com a LRA, entre eles: ativação da caspase dependente do receptor 1 do fator de necrose tumoral (TNFR1), ativação do TLR4 por aumento de HMGB1 plasmático, entre outros. Em relação a condução dos pacientes com LRA e lesão pulmonar aguda, uma análise post hoc do “Fluid and Catheter Treatment Trial (FACTT)”, um estudo multicêntrico, randomizado e controlado que avaliou uma estratégia conservadora versus liberal de gestão de fluidos em 1000 pacientes com lesão pulmonar aguda (LPA), demonstrou que um balanço hídrico positivo após LRA foi associado à mortalidade em 60 dias em pacientes com LPA. Neste estudo, o risco de morte foi aproximadamente 1,6 vezes maior por L / d de fluido acumulado. O uso de diuréticos foi associado à diminuição da mortalidade, sem limiar aparente acima do qual a mortalidade

aumentou. Corroborando com esses achados o ensaio FACTT Lite teve um balanço hídrico cumulativo maior do que o FACTT Conservative (o balanço hídrico cumulativo foi 1.918 ± 323 mL no FACTT Lite, -136 ± 491 mL no FACTT Conservative e 6.992 ± 502 mL no FACTT Liberal [$p < 0,001$]) e confirmaram que a restrição de líquidos aumentou os dias sem ventilação e reduziu as taxas de LRA. Além disso, a LRA tem um impacto significativo no manuseio da insuficiência respiratória aguda, como observado por Vieira Jr e colaboradores em estudo com 140 pacientes em assistência ventilatória mecânica, sendo 93 com LRA e 47 controles. Após a análise de regressão de Cox, as variáveis que permaneceram independentemente associadas à duração do desmame da ventilação mecânica foram: presença de oligúria (OR, 2,51; intervalo de confiança de 95% [IC], 1,24-5,08; $p = 0,001$) e aumento $\geq 85\%$ da creatinina sérica basal (OR, 2,30; IC de 95%, 1,30– 4,08; $p = 0,004$). Informação esta, corroborada com a observação de Pan e colaboradores que identificaram a LRA no dia de início da ventilação mecânica ou LRA antes do dia 21 da ventilação mecânica como fatores de risco independentes de previsão de ventilação mecânica prolongada (OR, 5.630; IC de 95%, 1,378-22,994; $P = 0,016$ e OR, 11.232; IC de 95%, 3,228-39,082; $P < 0.001$, respectivamente). Em relação aos parâmetros ventilatórios, alguns dados são conflitantes, no estudo ARDSNet (The Acute Respiratory Distress Syndrome Network), os pacientes alocados para ventilação com baixo volume corrente (6 ml/kg) tiveram menos dias de LRA, definido como creatinina sérica > 2 mg/dl (20 vs. 18 dias; $p < 0,005$). Por outro lado, em um estudo retrospectivo, multinacional, que utilizou um banco de dados de pacientes em ventilação mecânica e que incluiu 3202 pacientes com mais de 24 horas de ventilação mecânica e função renal normal na admissão, não se conseguiu demonstrar nenhuma associação entre parâmetros de ventilação mecânica e risco de desenvolver LRA.

Uma estratégia bastante utilizada na síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) é a ventilação em posição pronada e para avaliar os seus efeitos fisiológicos na função renal foi conduzido um trabalho com 16 pacientes com este perfil. Os achados encontrados foram que a pressão intra-abdominal aumentou moderadamente na posição supina (12 ± 4 mm Hg) e aumentou para 14 ± 5 mm Hg durante a posição prona ($P \leq 0,05$), porém sem repercussão na perfusão e função renal. Além disso, outro estudo incluindo 466 pacientes encontrou uma diminuição (não significativa) da necessidade de TRS em pacientes com SARA e em utilização de ventilação mecânica na posição pronada (11,4% vs. 17,1%). No estudo ACURASYS, que utilizou o agente bloqueador neuromuscular cisatracúrio por 48 horas no início do curso de SARA grave, mostrou que essa intervenção aumentou o número de dias sem ventilação e dias fora da UTI. Além disso foi associado a mais dias sem insuficiência renal ($20,5 \pm 10,1$ vs. $18,1$

$\pm 11,6$ dias; $p = 0,05$). Em contrapartida a estes achados, o estudo ROSE - Reevaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade não demonstrou nenhuma diferença significativa na mortalidade em 90 dias entre os pacientes que receberam uma infusão precoce e contínua de cisatracúrio e aqueles que foram tratados com uma abordagem de cuidado com alvos de sedação mais leves o que resultou na interrupção precoce do estudo por futilidade. Contudo no estudo ROSE, 655 pacientes (1,3 vezes o número de pacientes incluídos em cada grupo) foram excluídos porque estavam recebendo bloqueador neuromuscular contínuo no momento da inscrição, em comparação com 42 pacientes no estudo ACURASYS. Assim, no estudo ROSE, a análise excluiu muitos pacientes nos quais os médicos consideraram que o bloqueador neuromuscular precoce era necessário e benéfico. Fato este que pode ter comprometido o resultado final do estudo.

A combinação de LRA e insuficiência respiratória é particularmente devastadora. A LRA aumenta o risco de lesão pulmonar e agrava significativamente seu curso, aumentando a duração da ventilação mecânica e a mortalidade geral por insuficiência respiratória. A evidência de que a LRA leva a lesão inflamatória em uma variedade de órgãos, incluindo os pulmões de maneira proeminente, continua a se acumular, fortalecendo o argumento de que esses efeitos não tradicionais da LRA medeiam o excesso de mortalidade da LRA. Por outro lado, a lesão pulmonar aguda/ ventilação mecânica favorecendo ao desenvolvimento da LRA resulta num sistema que retroalimenta mecanismos inflamatórios contribuindo sobremaneira para desfechos desfavoráveis.

2.1.7 Lesão renal aguda e infecções virais

Várias infecções virais encontram-se associadas a acometimento renal. Concentrarei naquelas que sabidamente estão associadas a acometimento renal e pulmonar. Em 2009 o mundo enfrentou uma pandemia causada pelo vírus da Influenza A (H1N1), que foi descrita pela primeira vez no México em abril de 2009. Doença caracterizada pela apresentação com sintomas respiratórios agudos graves. Num estudo prospectivo, observacional e multicêntrico em 148 unidades de terapia intensiva espanholas, onde 661 pacientes foram analisados. Os pesquisadores mostraram que 17,7% desenvolveram LRA. Os pacientes com LRA eram em sua maioria do sexo masculino (65,3% versus 52,9%; $P < 0,01$) e tinham média de idade (\pm DP) de $43,8 \pm 14,2$ anos. Pacientes com LRA apresentaram comorbidades com mais frequência do que pacientes sem LRA (77,1% versus 69,1%; $P = 0,05$). Pacientes com LRA apresentaram escores SOFA mais elevados ($8,7 \pm 4,2$ versus $4,8 \pm 2,9$; $P < 0,001$), maior necessidade de VM (87,3%

versus 56,2%; $P < 0,01$, OR 5,3, IC de 95%, 3,0 a 9,4), mais presença de choque (75,4% versus 38,3%; $P < 0,01$, OR 4,9, IC de 95%, 3,1 a 7,7). Entre os sobreviventes, os pacientes com LRA permaneceram em VM por mais tempo ($13,6 \pm 15,2$ versus $8,4 \pm 11,5$ dias; $P = 0,003$), tempo de internação na UTI ($19,4 \pm 16,5$ dias versus $12,6 \pm 13,0$ dias; $P < 0,0001$), tempo de internação ($30,3 \pm 19,9$ dias versus $20,5 \pm 16,8$ dias; $P < 0,0001$) do que pacientes sem LRA. A mortalidade geral na UTI foi de 18,8%, e essa mortalidade a taxa foi significativamente maior para pacientes com LRA do que para pacientes sem LRA (44,1% versus 13,3%; $P < 0,01$, OR 5,1, IC de 95% 3,3 a 7,9). Num estudo produzido por pesquisadores brasileiros que analisaram 47 pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva, foi observado uma prevalência de 53% de LRA. Destes, 36% necessitaram de hemodiálise e hipervolemia foi a indicação de hemodiálise em 8 dos 9 pacientes. A mortalidade foi de 36% e entre os pacientes que desenvolveram LRA, o óbito hospitalar foi associado ao uso de vasopressor, ventilação mecânica, diálise e níveis elevados de bilirrubina. Em outro estudo realizado em UTIs canadenses, Bagshaw e colaboradores analisaram os dados de 562 pacientes internados em UTIs com o diagnóstico de Influenza A (H1N1) e observaram que 60,9% destes pacientes desenvolveram LRA. 24,9% dos pacientes com LRA e 15,1% de toda amostra necessitaram de terapia renal substitutiva. A regressão logística multivariável mostrou que obesidade (OR 2,94; IC 95%, 1,75-4,91), doença renal crônica (OR 4,50; IC 95%, 1,46-13,82) e aumento do escore APACHE II (OR por unidade 1,06; IC 95%, 1,03-1,09) foram independentemente associados com LRA. A relação $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ mais alta foi protetora (OR por aumento de 10 unidades de 0,98; IC de 95%, 0,95-1,00). Outros vírus, membros da família dos coronavírus, também se associam a acometimento renal e síndrome do desconforto respiratório agudo. Nas últimas décadas, coronavírus recém-evoluídos representaram uma ameaça global à saúde pública, incluindo surtos da síndrome respiratória aguda grave coronavírus (SARS-CoV) em 2002-2003 e a síndrome respiratória coronavírus do Oriente Médio (MERS-CoV) em 2012, que causou milhares de infecções, e suas taxas de mortalidade foram de cerca de 10,0 e 34,4%, respectivamente. Em uma metanálise e revisão sistemática conduzida por Zhou e colaboradores, que incluíram pacientes internados com quadro de coronavirose foi reportado uma incidência de LRA de 9,6% (IC 95%: 3,9% – 17,2%) em pacientes com SARS. A LRA ocorreu em 51 dos 641 pacientes com SARS. A taxa de mortalidade dos pacientes com LRA e SARS foi de 98,9% (IC 95%: 86,9% – 100,0%). Entre os pacientes com MERS a incidência de LRA foi maior, que foi de 42,0% (IC 95%; 29,8% – 54,7%). A taxa de mortalidade dos pacientes com LRA e MERS foi de 100,0% (IC 95%: 82,4% – 100,0%). LRA foi associada a um risco significativamente maior de mortalidade (OR 8,84, IC 95% 1,37 a 57,15) em pacientes com MERS.

2.2 COVID-19

2.2.1 Introdução

A família Coronaviridae é um aglomerado monofilético da ordem Nidovirales, dos quais são envolvidos por um genoma de RNA de fita simples e medidas, em média, de 30 kilobases. Subfamília Orthocoronavirinae contém 4 gêneros (Alphacoronavírus, Betacoronavírus, Gammacoronavírus e Deltacoronavírus). O SARS-CoV e SARS-CoV-2 pertencem ao gênero betacoronavírus. O coronavírus (CoV) possui uma cadeia simples, genoma de RNA não segmentado de polaridade positiva e seu virion contém 4 proteínas estruturais principais: a proteína do nucleocapsídeo (N), a proteína transmembrana (M), a proteína do envelope (E) e a proteína spike (S). O nome “Corona” é uma palavra latina que significa “Coroa” que foi dado devido à semelhança de suas pontas com um coroa.

O mecanismo de infecção celular pelo SARS-CoV-2 ocorre através da invasão das células ciliadas do epitélio superficial da cavidade nasal. Assim como em outros coronavírus, a proteína spike (S) do SARS-CoV-2 é uma máquina de fusão de membrana que medeia o reconhecimento do receptor e a entrada viral nas células e é o alvo principal da resposta imune humoral durante a infecção. A proteína S é uma proteína de fusão homotrimérica de classe I que forma grandes saliências da superfície do vírus e sofre um rearranjo estrutural substancial para fundir a membrana viral com a membrana da célula hospedeira, uma vez que se liga a um receptor da célula hospedeira. O ectodomínio da proteína S consiste em uma subunidade S1 de ligação ao receptor e uma subunidade S2 de fusão de membrana. Foram identificados dois domínios principais na subunidade S1, incluindo um domínio N-terminal (NTD) e um domínio C-terminal (CTD) também denominado domínio de ligação ao receptor (RBD). Seguindo o RBD, S1 também contém dois subdomínios (SD1 e SD2). A glicoproteína spike (S1) interage com o receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) do epitélio da célula hospedeira. A protease transmembrana humana serina 2 (TMPRSS2) processa a proteína S viral e expõe o peptídeo de fusão presente na subunidade S2 ao receptor ECA-2 do hospedeiro. O processamento e preparação da proteína S pelo TMPRSS2 é uma etapa essencial na infecção por SARS-CoV-2. Em seguida, o SARS-CoV-2 usa proteases de cisteína como a catepsina B e L (CatB / L) e promove a fusão vírus-membrana plasmática. Após invadir a célula do hospedeiro, moléculas de sinalização inflamatória são liberadas por células infectadas e macrófagos, além de linfócitos T recrutados, monócitos e neutrófilos. Com a progressão da doença, as calicreínas plasmáticas e teciduais liberam peptídeos vasoativos conhecidos como

quininas que ativam os receptores de quininas no endotélio pulmonar, o que, por sua vez, leva ao relaxamento do músculo liso vascular e ao aumento da permeabilidade vascular. Este processo é controlado pelo receptor ECA-2. Sem a ECA-2 bloqueando os ligantes do receptor de quinina B1, os pulmões são propensos a vazamento vascular, angioedema e ativação posterior da coagulação. Citocina pró-inflamatória desregulada (TNF, IL-1, IL-6) e liberação e sinalização de NO contribuem para esses processos. Como consequência, o edema pulmonar preenche os espaços alveolares, seguido pela formação da membrana hialina, compatível com a síndrome do desconforto respiratório agudo de fase inicial. A coagulação anômala frequentemente resulta na formação de microtrombos e subsequentes sequelas trombóticas.

2.2.2 SARA associado ao COVID-19

A SARA associada ao COVID-19 compartilha algumas características gerais da SARA, como troca de gases prejudicada e achados característicos da tomografia computadorizada. No entanto, a combinação de diferentes mecanismos patológicos na SARA induzida por COVID-19 resulta em uma aparência clínica mais variável. A SARA relacionada ao COVID-19 é frequentemente associada a uma complacência quase normal do sistema respiratório, ao contrário da SARA não relacionada ao COVID-19. Além dos regimes de ventilação de proteção pulmonar padrão, a posição prona intermitente parece melhorar a troca gasosa, reduzindo a incompatibilidade V/Q , mas isso não foi totalmente verificado em estudos clínicos. Ao menos se sabe que a posição prona, quando usada em pacientes com lesão pulmonar aguda, embora esteja associado a um pequeno aumento na pressão intra-abdominal, contribui para melhorar a oxigenação arterial e o fluxo sanguíneo sistêmico sem afetar a perfusão e a função renal. Se ocorrer deterioração adicional, a oxigenação por membrana extracorpórea deve ser considerada precocemente como uma opção de tratamento: as indicações incluem um índice de oxigenação inferior a 80 mm Hg por mais de 3 horas ($FiO_2 > 90\%$) ou uma pressão de platô das vias aéreas de pelo menos 30 cm H₂O (apenas para pacientes com insuficiência respiratória). Uma complicação grave e temível do COVID-19 é a fibrose pulmonar, que se caracteriza por deterioração da função pulmonar e insuficiência respiratória. Aproximadamente 50% das pessoas com COVID-19 grave desenvolvem SARA, para a qual a fibrose pulmonar é uma complicação conhecida.

2.2.3 Lesão renal aguda e COVID-19

Em metanálise que incluiu 53 trabalhos publicados e 1 estudo pré-impreso na análise, totalizando 30.657 pacientes hospitalizados com COVID-19 a prevalência combinada de LRA e terapia renal substitutiva em pacientes recebendo cuidados em uma UTI foi de 46% (IC de 95%, 35%-57%; $I^2 = 99\%$) e 19% (IC de 95%, 15%-22%; $I^2 = 88\%$), respectivamente. A prevalência combinada de LRA e terapia renal substitutiva em pacientes fora da UTI foi de 12% (IC 95%, 6% -19%; $I^2 = 98\%$) e 1% (IC 95%, 0% -3%; $I^2 = 88\%$), respectivamente. A prevalência combinada de KDIGO estágio 1 foi de 44% (IC de 95%, 38%-50%; $I^2 = 94\%$), KDIGO estágio 2 AKI foi de 19% (95% IC, 17%-22%; $I^2 = 76\%$), e KDIGO estágio 3 foi 34% (95% IC, 28%-40%; $I^2 = 94\%$).⁷⁶ Em uma coorte de 5.216 veteranos dos EUA hospitalizados com COVID-19 entre 1 de fevereiro de 2020 e 23 de julho de 2020, LRA foi identificada em 32% dos participantes. Dos pacientes que tiveram LRA, 58%, 13% e 16% atenderam às definições KDIGO de estágio 1, 2 e 3 de LRA, respectivamente e 12% dos pacientes com LRA receberam terapia renal substitutiva. Nesta mesma coorte observou-se que em comparação com aqueles que não tiveram LRA, aqueles que tiveram LRA eram mais velhos; tiveram maior proporção de participantes negros; tinham uma proporção maior de participantes com história de doença cardiovascular, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão, bem como uma taxa de filtração glomerular basal mais baixa. A prevalência de hipertensão arterial sistêmica foi de 86%, a prevalência de diabetes mellitus tipo 2 foi de 58% e a prevalência de doença cardiovascular foi de 35% entre os pacientes que desenvolveram LRA. Nesta outra coorte que incluiu 5.449 pacientes internados com Covid-19 entre 1º de março e 5 de abril de 2020, em 13 hospitais acadêmicos e comunitários na região metropolitana de Nova York, LRA desenvolveu em 1.993 (36,6%). Os estágios KDIGO da LRA foram estágio 1 em 46,5%, estágio 2 em 22,4% e estágio 3 em 31,1%. Destes, 14,3% necessitaram de terapia renal substitutiva (TRS). Os fatores de risco para LRA incluíram idade avançada, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, raça negra e hipertensão. A prevalência encontrada de diabetes mellitus foi de 41.6%, de doença cardiovascular foi de 14.5% e de hipertensão arterial sistêmica foi de 64.8% entre os pacientes que desenvolveram LRA.

2.2.4 Etiologia da lesão renal aguda no COVID-19

A etiologia da LRA associada ao COVID-19 continua controversa, com considerável debate sobre se o vírus desempenha papel direto na lesão renal. Independentemente da

contribuição direta do vírus na lesão renal, na grande maioria dos pacientes a LRA é atribuível à depleção de volume ou associada a manifestações sistêmicas graves que causam a falência de múltiplos órgãos na maioria dos pacientes criticamente enfermos. Embora o grande número de pacientes com LRA grave tenha, às vezes, sobrecarregado os sistemas de saúde durante surtos de infecção, as taxas de LRA são surpreendentemente semelhantes às associadas a outras formas de sepse. Os estudos de biópsia na LRA são em geral limitados e há apenas algumas séries relatadas de biópsias renais no COVID-19. Estes também foram sujeitos a viés de seleção, com inclusão frequente de pacientes com características atípicas, incluindo proteinúria. Como seria de se esperar, a característica predominante associada à LRA é a lesão tubular aguda, com a maioria das séries de biópsias não encontrando evidências de infecção viral direta do rim. Entre os pacientes que também têm proteinúria intensa, as biópsias demonstraram uma variedade de lesões patológicas, mais notavelmente glomerulopatia colapsante associada a variantes de APOL1 de alto risco. Em trabalho publicado com as amostras do rim obtidas a partir de autópsias de 26 casos de COVID-19. Todos os 26 casos tiveram resultados positivos para SARS-CoV-2 por teste de ácido nucléico e alterações radiológicas características nos pulmões. Onze pacientes tinham história de hipertensão ou diabetes ou ambos. A microscopia óptica demonstrou lesão difusa do túbulo proximal com perda da borda em escova, degeneração vacuolar não isométrica e até necrose franca na maioria das amostras. Em outra série de casos que incluiu biópsia de amostras renais de dez pacientes que apresentavam COVID-19 e características clínicas de LRA, incluindo proteinúria com ou sem hematúria, o achado mais comum foi necrose tubular aguda. Não houve evidência de SARS-CoV-2 no tecido renal biopsiado. Nesta outra série de casos que incluíram 17 pacientes com COVID-19, sendo quatorze biópsias realizadas em rim nativo e três amostras de aloenxerto (incluindo duas biópsias e uma nefrectomia de aloenxerto). Dezesesseis pacientes tinham uma ou mais comorbidades, incluindo 11 com hipertensão, 8 com obesidade, 3 com diabetes, 3 com história de malignidade (2 próstatas e 1 colo uterino), 4 com transplantes de órgãos sólidos (3 rins e 1 coração), 1 com LES e 1 com infecção por hepatite C não tratada. Na apresentação, o grupo de estudo teve creatinina sérica mediana de 5,7 mg / dl (variação, 0,8–20 mg/dl), incluindo sete pacientes que necessitaram de diálise. A proporção média da relação proteína-creatinina na urina foi de 7,8 g/g (variação, 0,2–21 g/g) e a albumina sérica mediana foi de 2,9 g/dl (variação, 1,5–4,5 g/dl). Seis pacientes tiveram hematúria microscópica (mais de cinco glóbulos vermelhos por campo de grande aumento), incluindo dois com cateteres urinários de demora. A avaliação anatomopatológica revelou cinco pacientes com glomerulopatia colapsante acompanhada de lesão tubular aguda, incluindo um com inclusões tubuloreticulares (TRIs).

Todos os três pacientes com glomerulopatia colapsante que consentiram com os estudos genéticos tinham genótipos APOL1 de alto risco (dois com G1 / G1 e um com G1 / G2). Um paciente tinha doença de lesão mínima acompanhada de lesão tubular aguda e TRI endotelial; esse paciente também apresentava genótipo APOL1 de alto risco (G1 / G1). Dentre essas seis podocitopatias, três (50%) não apresentavam pneumonia confirmada por imagem. Quatro pacientes tinham doenças glomerulares imunomediadas, incluindo dois com glomerulopatia membranosa (um com coloração de tecido positiva para o receptor de fosfolipase A2 [PLA2R]), um com nefrite lúpica crescente classe 4 + 5 e um com glomerulonefrite anti-GBM. Os três receptores de transplante renal tiveram rejeição aguda mediada por células T de grau 2A, infarto cortical e ATI, respectivamente. Não encontraram evidências definitivas de SARS-CoV-2 em células renais nas amostras estudadas.

2.2.5 Comparação entre a lesão renal aguda no COVID-19 e na influenza

Em trabalho publicado por Birkelo e colaboradores, comparando a apresentação clínica da LRA entre veteranos hospitalizados com COVID-19 e Influenza A ou B foi observado uma maior incidência (41% vs. 29%; $P < 0.001$) e gravidade (60%, 15%, e 26% para estágios de KDIGO 1, 2, and 3, respectivamente, no COVID-19 vs. 82%, 11%, e 6% para estágios de KDIGO 1, 2, and 3, respectivamente, na influenza; $P < 0.001$). Além do que, mais pacientes no grupo COVID-19 necessitaram terapia de substituição renal (13% vs. 2%; $P < 0,001$). Também foi observado que a mortalidade intra-hospitalar entre aqueles com LRA foi maior no grupo COVID-19 (30% vs. 3%; $P < 0,001$) e a recuperação renal foi menor entre os pacientes hospitalizados com COVID-19 em comparação com influenza (60% vs. 82%; $P < 0.001$), mas semelhante entre os sobreviventes. Além disso, proteinúria e hematúria ocorreram mais frequentemente nos pacientes com COVID-19 (hematúria, 28% vs. 21% [$P < 0,001$]; e proteinúria, 42% vs. 28% [$P < 0,001$]), mas eram comuns em ambos os grupos.

2.2.6 Recuperação da função renal após LRA associada ao COVID-19

Em um estudo observacional retrospectivo, Fisher e cols., avaliou os dados de 3345 adultos com COVID-19 e 1265 sem COVID-19 que foram hospitalizados em hospitais da cidade de Nova York e demonstraram que, ao considerar apenas pacientes com COVID-19 e LRA em estágio 3 que necessitaram de TRS, poucos pacientes permaneceram dependentes de

TRS em comparação com pacientes negativos para COVID-19 ou coorte histórica (5,6% versus 12% versus 16,4%).

Em outro estudo, Sun e cols. avaliou retrospectivamente 3.299 pacientes hospitalizados (1.338 com COVID-19 e 1.961 com doença respiratória aguda, mas teste negativo para COVID-19). E encontrou entre os 172 pacientes negativos para COVID-19 com LRA estágios 2/3, recuperação parcial da função renal em 74,4% dos pacientes e recuperação total da função renal em 25.6% dos pacientes, enquanto 11,6% morreram. Já entre os 255 pacientes COVID-19 positivos com LRA estágios 2/3, encontrou menor recuperação parcial da função renal (50.6%), menor recuperação total da função renal (24.7%) e maior mortalidade (23.9%).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o perfil clínico dos pacientes com SARS-CoV-2 e lesão renal aguda internados em unidades de terapia intensiva na cidade de Recife.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a mortalidade intra-hospitalar e os seus principais fatores de risco.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO, CENÁRIO E PARTICIPANTES

Trata-se de um estudo multicêntrico de coorte retrospectivo que incluiu pacientes com mais de 18 anos de idade com diagnóstico de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e LRA, ambos devido ao SARS-CoV-2, admitidos em unidades de terapia intensiva (UTIs). O estudo só foi iniciado após aprovação do comitê de ética local, que revisou e aprovou esta pesquisa (CAAE:33452820.8.0000.5192). Excluimos pacientes com doença renal crônica, que foi definido como relato ou evidência laboratorial de disfunção renal prévia (depuração da creatinina estimada pelo CKD-EPI em $< 15 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, necessidade de diálise antes da hospitalização ou transplante renal) e pacientes que foram transferidos do hospital durante o acompanhamento. Toda a assistência foi prestada por um grupo de nefrologistas que pertenciam à mesma equipe e seguiam os mesmos protocolos de tratamento da LRA. Os dados foram extraídos dos prontuários médicos de seis hospitais terciários e de referência para o tratamento da COVID-19 na cidade de Recife, Brasil, de 12 de março a 18 de agosto de 2020. Os dados foram coletados por duas enfermeiras com experiência em nefrologia e terapia intensiva e um nefrologista. Usamos ligações telefônicas para entrar em contato com os pacientes após a alta hospitalar até o dia 28 de novembro de 2020.

4.2 DADOS DEMOGRÁFICOS E COMORBIDADES

Dados demográficos e outras variáveis foram incluídos, como tempo de internação, gravidade da LRA, necessidade de TRS, tempo em diálise, modalidade de diálise (hemodiálise curta ou prolongada), necessidade de ventilação mecânica, uso de vasopressores, nível mais alto de potássio plasmático e valor da pressão expiratória final positiva (PEEP) no momento da avaliação pelo nefrologista. O “Quick Sepsis Related Organ Failure Assessment (qSOFA)” foi calculado usando dados do prontuário na admissão na UTI. As comorbidades avaliadas (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade, doença pulmonar obstrutiva crônica e insuficiência cardíaca) foram coletados dos registros médicos do paciente.

4.3 DIAGNÓSTICO DO COVID-19

Os critérios diagnósticos para COVID-19 foram febre (temperatura $37,3^{\circ}\text{C}$) ou sintomas respiratórios, leucopenia ($< 4,0 \times 10^3/\text{mL}$) ou linfopenia ($< 1,0 \times 10^3/\text{mL}$) e tomografia de tórax com achados pulmonares característicos. Pacientes com dois dos critérios acima foram submetidos à RT-PCR em uma amostra coletada por meio de esfregaço nasofaríngeo para SARS-CoV-2. A SRAG foi definida como uma síndrome semelhante à gripe com dispneia, dificuldade respiratória ou pressão torácica persistente ou saturação de oxigênio abaixo de 95% em ar ambiente. Apenas pacientes com SRAG e confirmação de infecção por SARS-CoV-2 por RT-PCR foram incluídos na amostra.

4.4 DEFINIÇÕES DE LESÃO RENAL AGUDA E RECUPERAÇÃO

LRA foi definido usando o “Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)”. A gravidade da LRA foi definida de acordo com os mesmos critérios. A classificação de KDIGO foi realizada no momento da primeira avaliação pelo nefrologista. Utilizamos a menor creatinina sérica do paciente durante a internação como referência para LRA e nos casos em que os pacientes chegaram sem histórico de creatinina na internação ou não apresentaram recuperação da função renal, utilizamos a creatinina estimada baseada numa taxa de filtração glomerular de 75 ml/min. O débito urinário foi incluído na classificação KDIGO. A etiologia da LRA foi definida de acordo com sua relação temporal com agentes agressivos bem estabelecidos e divididos em hipovolêmica (observação clínica de uma rápida diminuição da creatinina sérica com convergência para o nível basal dentro de 72 h após a reposição de fluidos associada a uma apresentação clínica sugestiva de desidratação), nefrotóxico (relação temporal com o uso de drogas nefrotóxicas ou contraste radiológico) secundário para sepse (caracterizada pela presença simultânea da definição de Sepse-3 e LRA) e obstrutiva (relacionada à obstrução do trato urinário). A recuperação renal completa foi alcançada quando a creatinina sérica atingiu um valor abaixo do nível determinado no estágio 1 de LRA e recuperação renal parcial foi definida como uma queda no estágio de LRA. A progressão para doença renal crônica (DRC) de LRA ocorreu quando a creatinina não atingiu o critério de recuperação ou permaneceu em terapia renal substitutiva por mais de três meses.

4.5 VARIÁVEIS RELACIONADAS À DIÁLISE

As indicações de diálise foram azotemia com sintomas urêmicos (geralmente com ureia > 150 mg / dL), oligúria refratária a diuréticos, hipercalemia refratária ao tratamento medicamentoso ($K > 6,0$ mEq / L), hipervolemia e acidose metabólica ($pH < 7,20$ e bicarbonato sérico < 16 mEq / L no sangue arterial). A diálise foi interrompida em situações de grave instabilidade hemodinâmica após o início do procedimento. A hemodiálise prolongada foi definida como sessões de hemodiálise com fluxo sanguíneo de 200 mL/min e fluxo de dialisato de 300 ml/min, com duração variando de 5 a 12 h, e foi indicada em todos os pacientes que desenvolveram hipotensão refratária à expansão de volume necessitando do uso de drogas vasoativas. A hemodiálise curta foi definida como sessões de 2 a 4 horas com taxas de fluxo sanguíneo entre 300-400 ml/min e taxas de fluxo de dialisato de 500-800 mL/min. Foram utilizados dialisadores de alto fluxo com área de superfície de 1,8 m². A concentração de sódio, temperatura e volume de ultrafiltração foram determinados de acordo com os critérios do nefrologista. Em pacientes que não apresentavam contraindicações para anticoagulação, heparina em bolus não fracionada foi usada na dose de 75 U/kg de peso corporal a cada 3 horas.

4.6 DESFECHOS

O desfecho primário foi a mortalidade intra-hospitalar. Os desfechos secundários foram: recuperação total da função renal, recuperação parcial da função renal e não recuperação.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Variáveis numéricas são apresentadas como média \pm desvio padrão ou mediana com o intervalo interquartil dependendo do resultado do teste de normalidade (Kolmogorov – Smirnov). Para testar associações entre variáveis e morte, usamos o teste t de Student para variáveis contínuas e o teste Qui-quadrado para variáveis categóricas.

A regressão logística foi realizada para analisar as associações com óbito e LRA grave (KDIGO estágio 3). Apenas as variáveis mais significativas na análise univariada foram incluídos na regressão logística. Algumas variáveis foram excluídas da regressão por causa da colinearidade (sepse e PEEP). O nível de significância adotado foi $p < 0,05$ e intervalo de confiança de 95%. Todas as análises estatísticas foram realizadas no software SPSS (versão 22).

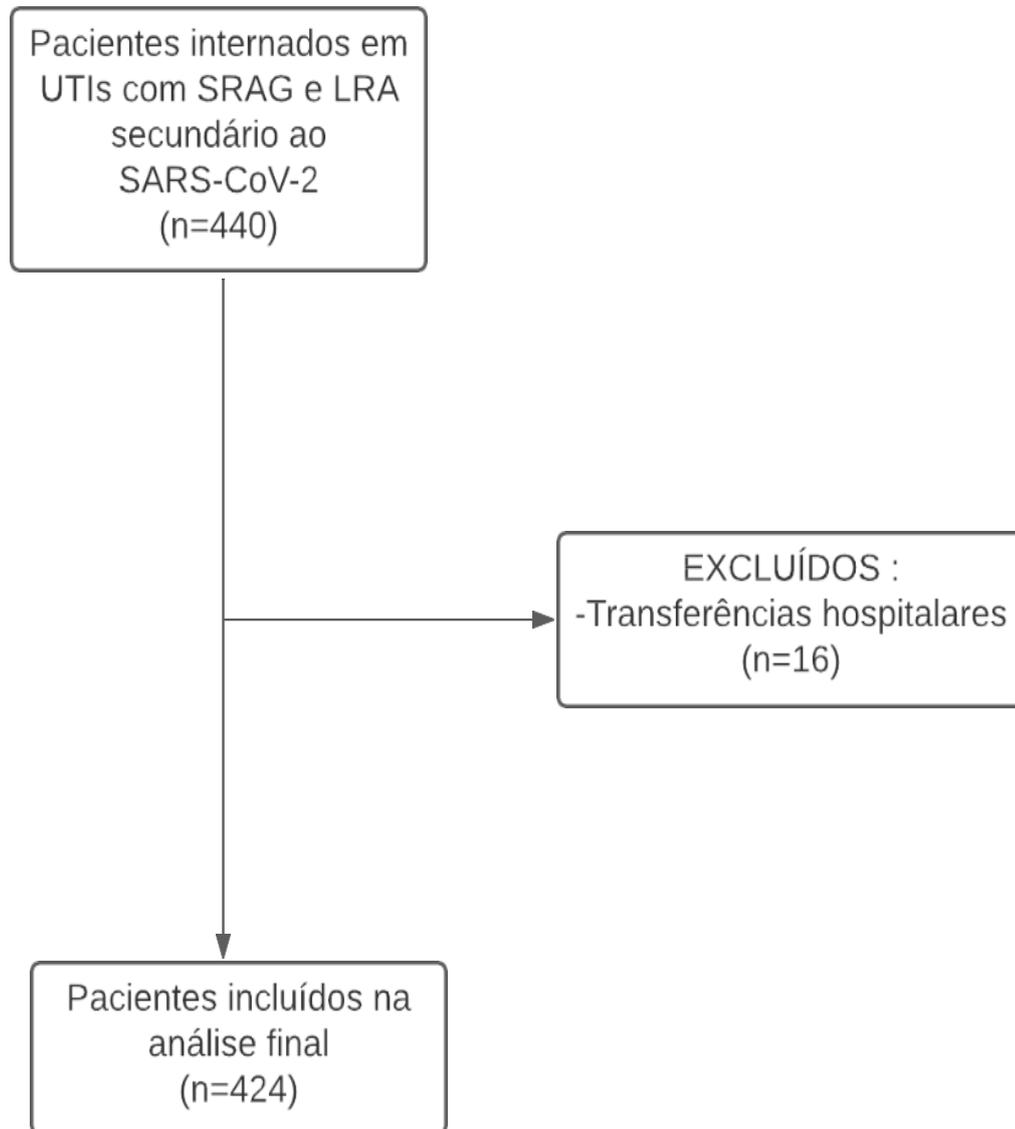
5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

O fluxograma do estudo é mostrado na Figura 1. Entre 12 de março e 18 de agosto de 2020, a equipe da nefrologia foi chamada para avaliar 739 pacientes com SRAG e insuficiência renal. Destes, 485 pacientes testaram positivos para SARS-CoV-2, 440 deles classificados como portadores de LRA e 45 como portadores de DRC. Houve 88 pacientes que não foram submetidos a RT-PCR para SARS-CoV-2 devido a decisões médicas ou falta de testes. Dezesesseis pacientes que foram transferidos para outros hospitais durante o seguimento foram excluídos. As características gerais dos 424 pacientes incluídos no estudo são apresentadas na Tabela 3. A média de idade foi de $66,42 \pm 13,79$ anos. Houve predomínio do sexo masculino (59,2%). Foi possível estabelecer um perfil de gravidade por meio de um escore qSOFA em 76% de nossa amostra. A distribuição do qSOFA por estágio foi de 11,8% para qSOFA 1, 17,9% para qSOFA 2 e 70,3% para qSOFA 3. Em relação às comorbidades, hipertensão arterial sistêmica estava presente em 58,5%, diabetes mellitus em 39,9%, insuficiência cardíaca em 12,3%, obesidade em 12,5% e DPOC em 13,7%. Ventilação mecânica foi necessária em 90,3% dos pacientes e 76,7% usavam vasopressores.

A distribuição da LRA por estágio foi de 4,7% para KDIGO estágio 1, 18,6% para KDIGO estágio 2 e 76,6% para KDIGO estágio 3. A maioria dos pacientes (93%) desenvolveram LRA na primeira semana de internação. Foi possível estabelecer a etiologia da LRA em 398 pacientes (93,8%). Quanto às etiologias de LRA, a grande maioria (84,2%) eram associada à sepse.

Figura 1 - Fluxograma do estudo



FONTE: Bezerra R e cols. (2021)

Tabela 5 - Características Gerais da Amostra (n=424)

Variáveis	Resultados (%)
Idade (anos)	66.42±13.79
Sexo	
Masculino	251(59.2%)
Feminino	173(40.8%)
Etiologia da LRA	
Sepse	335(84.2%)
Hipovolemia	45(11.3%)
Obstrutiva	17(4.3%)
Outras	1(0.3%)
Hemodiálise	335(79%)
Tempo em Hemodiálise (dias)	3[1-6]
Modalidade da Hemodiálise	
Prolongada	277(82.4%)
Curta	59(17.6%)
Ventilação Mecânica	383(90.3%)
PEEP (cmH₂O)	10.40 ± 2.45
Vasopressores	325(76.7%)
qSOFA	
1	38(11.8%)
2	58(17.9%)
3	227(70.3%)
Comorbidades	
Obesidade	53(12.5%)
Hipertensão Arterial Sistêmica	248(58.5%)
Diabetes Mellitus	169(39.9%)
DPOC	58(13.7%)
Insuficiência Cardíaca	52(12.3%)
Câncer	38(9%)
KDIGO	
1	20(4.7%)
2	79(18.6%)
3	325(76.6%)
Mortalidade	382(90.1%)

Dados são expressos como média ± desvio padrão ou mediana (alcance do interquartil); DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; vasopressores (norepinefrina, epinefrina, dopamina e dobutamina); PEEP, pressão expiratória final positiva; qSOFA, quick Sepsis Related Organ Failure Assessment. FONTE: Bezerra R e cols. (2021)

5.2 DESFECHO PRIMÁRIO

A mortalidade hospitalar geral foi de 90,1%, sem diferença significativa entre os hospitais. A análise univariada para óbito (Tabela 4) mostrou que a idade média entre os não sobreviventes foi significativamente maior ($66,9 \pm 13,60$ versus $62,07 \pm 14,82$ em sobreviventes; $p = 0,03$). LRA secundária à sepse foi maior entre os não sobreviventes (89,7% versus 35%; $p < 0,001$). Os pacientes em ventilação mecânica eram desproporcionalmente não sobreviventes (95% versus 47,6%; $p < 0,001$), como eram aqueles que precisavam de vasopressores (81,2% versus 35,7%; $p < 0,001$), aqueles que necessitaram de diálise (82,7% versus 45,2%; $p < 0,001$) e aqueles no estágio 3 de KDIGO (79,3% versus 52,4%; $p = 0,002$). Na análise de regressão logística (Tabela 5), a necessidade de ventilação mecânica (OR = 8,44; IC 3,43–20,74; $p < 0,001$) e a necessidade de vasopressores (OR = 2,93; IC 1,28-6,71; $p = 0,01$) foram significativamente associados à mortalidade. Outras variáveis testadas, como KDIGO estágio 3 (OR= 1,43; IC 0,59–3,45; $p = 0,42$) e idade (OR = 0,99; IC 0,96-1,02; $p = 0,09$), não foram independentemente associados à mortalidade. Em relação ao tempo em diálise, 39% dos pacientes morreram dentro de 24 horas após a realização da primeira sessão de diálise.

Tabela 3 - Distribuição das variáveis de acordo com a mortalidade

	Não Sobreviventes (n=382)	Sobreviventes (n=42)	P
Idade (anos)	66.90±13.60	62.07±14.82	0.03
Sex			0.96
Masculino	226(59.2%)	25(59.5%)	
Feminino	156(40.8%)	17(40.5%)	
Etiologia da LRA			<0.001
Sepse	321(89.7%)	14(35%)	
Hipovolemia	26(7.3%)	19(47.5%)	
Obstrutivo	11(3.1%)	6(15%)	
Outros	-	1 (2.5%)	
Hemodiálise	316(82.7%)	19(45.2%)	<0.001
Tempo em Hemodiálise (dias)	2 [1-6]	23 [6-47]	<0.001
Modalidade de Hemodiálise			<0.001
Prolongada	269(84.9%)	8(42.1%)	
Curta	48(15.1%)	11(57.9%)	
Ventilação Mecânica	363(95%)	20(47.6%)	<0.001
PEEP (cmH₂O)	10.45±2.46	9.39±2.03	<0.07
Vasopressores	310(81.2%)	15(35.7%)	<0.001
qSOFA			<0.001
1	22(7.6%)	16(45.7%)	
2	47(16.3%)	11(31.4%)	
3	219(76%)	8(22.9%)	

Comorbidades				
Obesidade		50(13.1)	3(7.1%)	0.19
Hipertensão	Arterial	220(57.6%)	28(66.7%)	0.16
Sistêmica				
Diabetes Mellitus		152(39.8%)	17(40.5%)	0.52
DPOC		52(13.6%)	6(14.3%)	0.52
Insuficiência Cardíaca		44(11.5%)	8(19%)	0.12
Câncer		36(9.4%)	2(4.8%)	0.24
K⁺ plasmático (mEq/L)		4.95±1.12	4.96±0.88	0.96
KDIGO				0.002
1		16(4.2%)	4(9.5%)	
2		63(16.5%)	16(38.1%)	
3		303(79.3%)	22(52.4%)	

Dados são expressos como média ± desvio padrão ou mediana (alcance do interquartil); DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; vasopressores (norepinefrina, epinefrina, dopamina e dobutamina); PEEP, pressão expiratória final positiva; qSOFA, quick Sepsis Related Organ Failure Assessment. FONTE: Bezerra R e cols. (2021)

Tabela 4 - Fatores de riscos para mortalidade e KDIGO estágio 3 (regressão logística)

	Mortalidade		KDIGO 3	
	OR	95% IC	OR	95% IC
Ventilação Mecânica	8.44	3.43-20.74	2.60	1.23-5.45
Vasopressores	2.93	1.28-6.71	1.95	1.12-3.99
KDIGO 3	1.43	0.59-3.45	-	-
Diálise	2.16	0.88-5.32	-	-
Idade (anos)	0.99	0.96-1.02	-	-

OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança. FONTE: Bezerra R e cols. (2021)

5.3 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Um total de 42 (9.9%) pacientes receberam alta hospitalar. Destes, a recuperação renal foi considerada completa em 19 (46,34%), parcial em 19 (46,34%) e em 3 (7,31%) houve progressão para DRC com necessidade de TRS. Não conseguimos contactar 1 paciente após a alta hospitalar.

LRA com indicação de diálise ocorreu em 79% dos pacientes, e a modalidade prolongada foi a mais frequente (82,4%). A frequência da LRA com indicação de diálise foi de 40% no KDIGO 1, 49,4% no KDIGO 2 e 88,6% no estágio 3 de KDIGO ($p < 0,001$).

Análise univariada para a gravidade da LRA (Tabela 6) mostrou que a necessidade de ventilação mecânica era mais frequente no KDIGO estágio 3 versus KDIGO estágio 1 (93,5% versus 80%; $p < 0,001$), assim como a necessidade de vasopressores (80,9% versus 70%; $p < 0,001$), LRA associada à sepse (91,1% versus 47,4%; $p < 0,001$) e morte (93,2% versus 80%; $p < 0,001$). A frequência de ventilação mecânica entre aqueles com LRA com necessidade de

TRS foi maior do que aqueles que não necessitaram de diálise (95,5% vs. 70,8%, $p < 0,001$). Fatores de risco independentes para gravidade da LRA (KDIGO estágio 3) foram a necessidade de ventilação mecânica (OR = 2,60; IC 1,23-5,45; $p = 0,01$) e a necessidade para vasopressores (OR = 1,95; IC 1,12-3,99; $p = 0,01$).

Tabela 5 - Distribuição das variáveis de acordo com o KDIGO

	KDIGO 1 (n=20)	KDIGO 2 (n=79)	KDIGO 3 (n=325)	P
Idade (anos)	69.68±14.14	65.17±13.81	66.76±13.59	0.38
Etiologia da LRA				<0.001
Sepse	9(47,4%)	48(64%)	278(91.1%)	
Hipovolemia	10(52,6%)	19(26.6%)	16(5.2%)	
Obstrutiva	-	6(8%)	11(3.6%)	
Outras	-	1 (1.3%)	-	
Hemodiálise	8(40%)	39(49.4%)	288(88.6%)	<0.001
Tempo em Hemodiálise (dias)	2 [1-11]	4 [1-9]	2[1-6]	0.89
Modalidade da Hemodiálise				0.19
Prolongada	8(100%)	30(75%)	239(83%)	
Curta	-	10(25%)	49(17%)	
Ventilação Mecânica	16(80%)	63(79.7%)	304(93.5%)	<0.001
PEEP (cmH₂O)	9.87±1.92	10.40±2.45	10.44±2.48	0.68
Vasopressores	14(70%)	48(60.8%)	263(80.9%)	<0.001
qSOFA				0.07
1	3(17.6%)	11(19.6%)	23(9.2%)	
2	4(23.5%)	13(23.2%)	41(16.5%)	
3	10(58.8%)	32(57.1%)	185(74.3%)	
Comorbidades				
Obesidade	2(10.5%)	13(17.8%)	38(11.7%)	0.48
Hipertensão Arterial Sistêmica	13(65%)	54(68.4%)	181(55.7%)	0.10
Diabetes Mellitus	12(60%)	38(48.1%)	119(36.6%)	0.02
DPOC	4(20%)	11(13.9%)	43(13.2%)	0.69
Insuficiência Cardíaca	4(20%)	17(21.5%)	31(9.5%)	0.08
Câncer	3(15%)	10(12.7%)	25(7.7%)	0.23
K⁺ plasmático (mEq/L)	4.41±1.10	4.79±0.88	5.03±1.13	0.02
Mortalidade	16(80%)	63(79.7%)	303(93.2%)	<0.0001

Dados são expressos como média±desvio padrão ou mediana (alcance do interquartil); DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; vasopressores (norepinefrina, epinefrina, dopamina e dobutamina); PEEP, pressão expiratória final positiva; qSOFA, quick Sepsis Related Organ Failure Assessment. FONTE: Bezerra R e cols (2021)

6 DISCUSSÃO

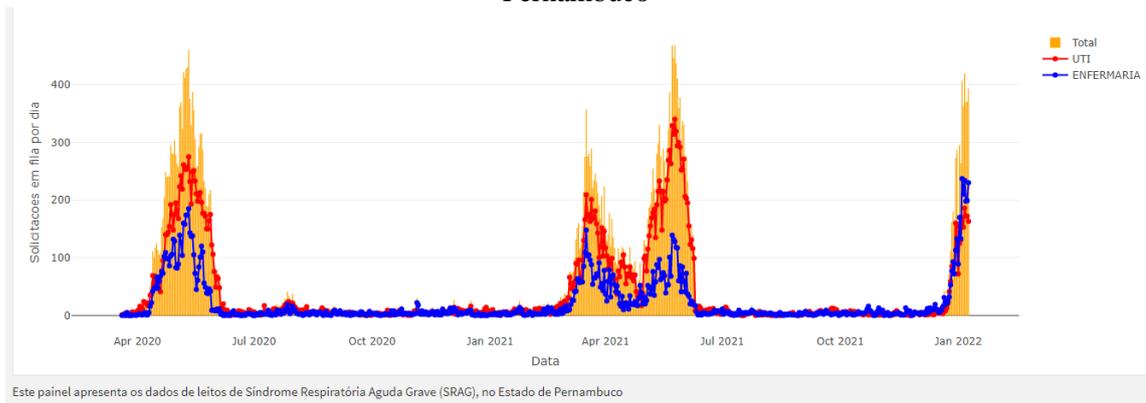
Neste estudo, envolvendo apenas pacientes críticos com SRAG e LRA devido à infecção por SARS-CoV-2, a maioria dos pacientes estavam em ventilação mecânica (90,3%) e apresentaram uma alta mortalidade hospitalar (90,1%). Comparado com outros estudos semelhantes, mortalidades amplamente variadas foram relatadas (23,8-97,2%), provavelmente resultante de diferentes características das amostras. É digno de nota mencionar que os dados sobre mortalidade no subgrupo de pacientes que desenvolveram LRA e necessitaram de ventilação mecânica não estavam disponíveis na maioria dos estudos anteriores.

Outro aspecto importante a ser considerado no contexto da mortalidade é a diferença significativa na frequência da necessidade de cuidados intensivos, que variaram de 23,8% a 100%. Richardson e cols. avaliaram os resultados de 2.634 pacientes hospitalizados com COVID-19. Apenas 373 de seus pacientes (14,2%) foram tratados em UTI, 320 pacientes (12,2%) necessitaram de mecânica ventilação e 520 pacientes (22,2%) desenvolveram LRA. A mortalidade geral foi de 21%. No entanto, a taxa de mortalidade dos pacientes com LRA-TRS em seu estudo foi de 83,8%, e a mortalidade daqueles que receberam ventilação mecânica foi de 88,1% (n= 282), sugerindo a significância dessas duas variáveis na determinação da mortalidade. Yang e cols. analisaram 52 pacientes adultos gravemente enfermos com COVID-19 e observaram uma prevalência de LRA, LRA-TRS e VM de 29%, 17% e 42%, respectivamente. Os autores encontraram uma mortalidade geral em 28 dias de 61,5% e mortalidade LRA-TRS de 88%. Mohamed e cols. publicaram dados de 575 pacientes com COVID-19, 30% dos quais estavam na UTI. Os autores observaram uma prevalência de LRA de 28% e 63% desses pacientes necessitaram de ventilação mecânica. A taxa de mortalidade hospitalar para aqueles com LRA-TRS foi de 72%. Em alinhamento com nossas descobertas, eles demonstraram que a prevalência de ventilação mecânica entre aqueles com LRA-TRS foi maior em comparação com aqueles que não necessitaram de TRS (82% vs. 39%; $p < 0,001$). Deve ser salientado que mesmo nas formas menos graves da LRA como descrito em nosso estudo (vinte pacientes em estágio 1 de KDIGO), observamos uma alta frequência de necessidade de diálise (40%) e uma alta taxa de mortalidade (80%). Uma plausível razão para esses achados é que muitos de nossos pacientes em KDIGO 1 e 2 já estavam oligúricos, com baixa relação PaO₂/FiO₂ e com balanço hídrico muito positivo ou mesmo com níveis desproporcionalmente altos de potássio, um fenômeno frequente que foi descrito na LRA associada ao COVID-19. Por outro lado, os pacientes com outras infecções com o potencial para induzir LRA, como a leptospirose, apresentam uma menor frequência de LRA-TRS, bem

como menor mortalidade, quando no estágio KDIGO 1. Uma possível explicação poderia ser a maior frequência de fatores reversíveis na LRA associada à leptospirose, como a hipovolemia. Outra explicação plausível para essa alta mortalidade em LRA associada a COVID-19, mesmo em apresentações menos graves de LRA (KDIGO 1), poderia ser sua etiologia e fisiopatologia. Existem alguns mecanismos potenciais subjacentes a essas diferenças, como disfunção endotelial, tempestade de citocinas (sepse), rabdomiólise, coagulopatia, nefrotoxicidade induzida por drogas, e mesmo lesão tubular direta pelo vírus, mas todos esses fatores podem estar presentes no mesmo paciente. Em nosso estudo, a etiologia mais frequente (84,2%) foi LRA associada à sepse. A mortalidade expressiva na LRA associada à sepse foi descrita em vários estudos de coorte. Por exemplo, o estudo SOAP incluiu 3147 indivíduos de 198 UTIs europeias. Eles descreveram uma prevalência de sepse de 37% e 51% de LRA nesses pacientes, com uma mortalidade associada na UTI de 41%. Foi sugerido que os pacientes com COVID-19 tem uma maior incidência de LRA, formas mais grave de LRA, e mais necessidade de leitos de UTI, ventilação mecânica e TRS do que pacientes com outras causas de LRA. Além disso, pacientes com LRA e COVID-19 são menos propensos a recuperar a função renal e mais propensos de sofrer morte no hospital do que pacientes com LRA de outras etiologias no mesmo estágio da LRA. Dados sobre LRA em pacientes com COVID-19 no Brasil são escasso. Em um estudo recente que incluiu 101 pacientes internados na UTI de um hospital privado, foi diagnosticada LRA em 50,2%, dos quais 38,6% foram em KDIGO estágio 3, e LRA-TRS foi diagnosticado em 33,6%. 69,3% e 65,3% dos pacientes com LRA, em necessidade de ventilação mecânica e em necessidade de vasopressores, respectivamente. Além disso, a taxa de mortalidade em 60 dias por LRA e taxa de mortalidade por LRA-TRS em 60 dias foram 23,8% e 35,3%, respectivamente. Possíveis razões para essa mortalidade muito menor do que a encontrada em outros estudos pode ser a menor prevalência de KDIGO estágio 3, o curto intervalo de tempo entre o início dos sintomas COVID19 e a admissão na UTI (apenas 1 dia), e o ambiente do estudo (serviço médico privado com melhor recursos). Recentemente, Ranzani e cols. publicou a maior coorte de pacientes com COVID-19 do Brasil, utilizando o banco de dados do Ministério da Saúde, os primeiros 250.000 pacientes internados com COVID-19 em serviços públicos e privados de todas as regiões do país e demonstrou outra realidade, portanto, uma mortalidade na UTI de 59% e a mortalidade intra-hospitalar daqueles em ventilação mecânica de 80%. No entanto, os dados sobre LRA e TRS não estavam disponíveis. Deve-se notar, portanto, que nossa amostra tem características diferentes da maioria dos estudos anteriores. Por exemplo, todos os pacientes em nosso estudo estavam em unidades de terapia intensiva devido à SRAG e tinham o diagnóstico de LRA. Além disso, 76,6% apresentaram a

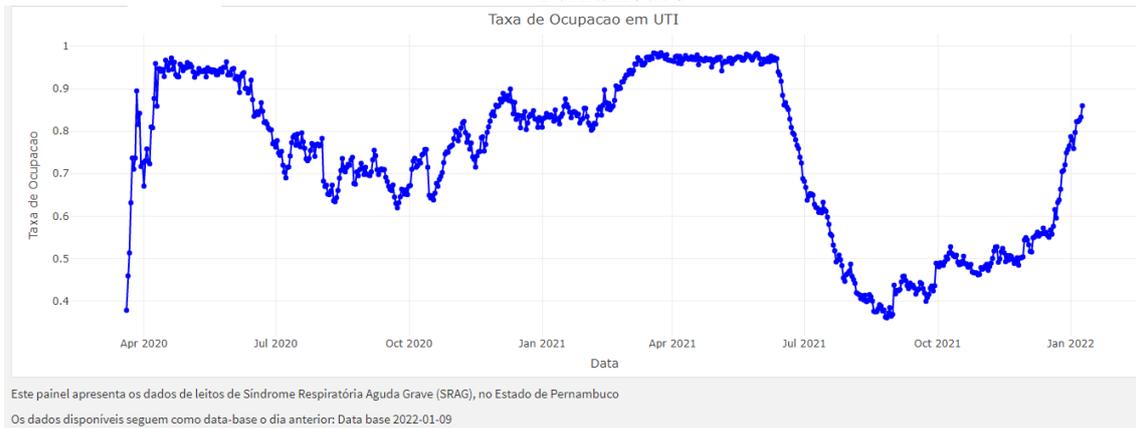
forma mais grave de LRA, 84,2% LRA associada à sepse, 90,3% necessitaram de ventilação mecânica, 76,7% necessitaram de vasopressores e 79% realizaram diálise. Além disso, no início da pandemia, o mundo enfrentou uma crise de escassez com a falta de leitos e suprimentos hospitalares, especialmente em unidades de terapia intensiva, e incertezas sobre como lidar com uma nova doença e os reais benefícios de alguns medicamentos. Este cenário não era diferente no Brasil e esta coorte cobre exatamente este período. Recentemente, Gupta e cols. descreveram que a admissão em um hospital com menos leitos de UTI e em regiões com maior densidade regional de COVID-19 foram preditores de mortalidade em hospitais americanos. Embora a densidade regional do COVID-19 não foi abordado no período de nosso estudo, a maioria das unidades básicas de saúde em nossa cidade caracterizava-se pela superlotação e longos tempos de espera (os pacientes provavelmente esperaram de horas a alguns dias para obter um leito de UTI). Nas figuras 2 e 3 podemos observar a situação da disponibilidade de leitos no período referente ao estudo, onde observamos uma grande quantidade de pacientes em fila aguardando leitos e sua disponibilidade próxima ao limite. Acreditamos que a elevada mortalidade que observamos em nossos pacientes pode ter sido o resultado de fatores locais, como os recursos limitados de hospitais públicos no meio da pandemia e a densidade regional de COVID-19, conforme descrito por outros autores. No presente estudo, 90,3% dos pacientes estavam em ventilação mecânica, e esta variável foi o mais importante fator de risco independente para mortalidade e IRA grave (KDIGO 3). Em um estudo semelhante por Hirsch e cols., Observou-se que 96,8% dos pacientes com COVID-19 exigindo TRS estavam em ventilação mecânica. A evidência mencionada reforça a hipótese de ‘lung–kidney cross-talk’ em pacientes gravemente doentes pacientes, conforme demonstrado em vários estudos. Johanes e cols. relataram que a ventilação mecânica foi associada a um risco três vezes maior de LRA em pacientes gravemente enfermos. Em outro estudo, Walcher et al. compararam pacientes com LRA e DRC hospitalizados em UTIs que necessitaram de TRS e demonstraram após uma análise multivariada que a necessidade de ventilação mecânica foi o único fator determinante associada a aumento da mortalidade (OR = 3,4). Num estudo com mais de 7.000.000 de pacientes com acidente vascular isquêmico mostrou que a necessidade de ventilação mecânica foi significativamente maior entre os pacientes com LRA do que naqueles sem (3.6% vs. 0.7%; $p < 0.001$). Em uma análise de subgrupo, Richardson e cols. demonstraram que a mortalidade em pacientes com COVID-19 que receberam ventilação mecânica pode chegar a 97,2% nos pacientes maiores de 65 anos.

Figura 2 – Solicitações de vagas de leitos em fila por dia nos hospitais da rede pública do Estado de Pernambuco



Fonte: Secretaria de planejamento e gestão em parceria com Secretaria de Saúde e Agência Estadual de tecnologia da Informação

Figura 3 – Taxa de ocupação em leitos de UTI nos hospitais públicos da rede pública do Estado de Pernambuco



Fonte: Secretaria de planejamento e gestão em parceria com Secretaria de Saúde e Agência Estadual de tecnologia da Informação

No presente estudo, apesar de LRA grave e a necessidade de diálise serem mais frequentes em não sobreviventes, eles não foram fatores de risco independentes para morte. Este achado intrigante merece um exame mais minucioso, uma vez que a gravidade da LRA é um fator de risco bem estabelecido para mortalidade em pacientes críticos. Acreditamos que nossos pacientes estavam em uma condição tão crítica que a gravidade da LRA e a necessidade de TRS foi suplantada pelas outras complicações do COVID-19 (instabilidade hemodinâmica grave, SARS e eventos trombóticos graves). Reforçando esta hipótese, muitos dos pacientes que faziam parte de nossa coorte realizaram apenas uma ou duas sessões de diálise antes de evoluir para o óbito, fato que pode ser comprovado pelo menor tempo em diálise no grupo de não sobreviventes. Além disso, nossa amostra apresenta elevado percentual de pacientes com hipertensão (58,5%) e diabetes (39,9%), fatores de risco bem conhecidos para manifestações mais graves da doença.

Dos 41 pacientes que receberam alta hospitalar, 92,7% apresentaram recuperação da função renal (parcial ou completa) e 7,3% permaneceram em hemodiálise ambulatorial após 3 meses da alta. Kellum e cols., utilizando um banco de dados eletrônico, estudaram 16.968 gravemente enfermos com LRA KDIGO estágio 2-3, destes 58,8% dos pacientes tiveram recuperação completa da função renal na alta hospitalar e 41,2% dos pacientes não tiveram recuperação renal completa na alta hospitalar. Fisher e cols. demonstraram que, ao considerar apenas pacientes com COVID-19 e LRA em estágio 3 que necessitaram de TRS, poucos pacientes permaneceram dependentes de TRS em comparação com pacientes negativos para COVID-19 ou coorte histórica (5,6% versus 12% versus 16,4%). O que poderia ser justificado devido ao risco competitivo de morte e alta mortalidade observada em pacientes com COVID-19 e KDIGO estágio 3.

O presente estudo teve vários pontos fortes. Primeiro, até onde sabemos, esta é a maior coorte de pacientes criticamente enfermos com LRA durante a pandemia de COVID-19 estudada no Brasil, que é o terceiro maior país em termos de número de casos confirmados. Além disso, descreve a realidade dos hospitais públicos de nosso país e, portanto, as descobertas aqui descritas podem ajudar no gerenciamento futuro de pacientes semelhantes como bem como o planejamento do atendimento na UTI. Houve algumas limitações em nosso estudo: (1) foi uma análise observacional; (2) não tivemos acesso o resultado de urianálise para descrever os principais achados sobre o conteúdo urinário.

Em conclusão, este estudo de coorte multicêntrico demonstrou que pacientes críticos com SRAG e LRA devido a COVID-19 teve alta mortalidade. A mortalidade foi em grande parte determinado pela necessidade de ventilação mecânica e necessidade de vasopressores, em vez da gravidade da LRA nesses pacientes gravemente enfermos.

REFERÊNCIAS

- Abdulkader RCRM, Ho YL, De Sousa Santos S, Caires R, Arantes MF, Andrade L. Characteristics of acute kidney injury in patients infected with the 2009 influenza A (H1N1) virus. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):1916-1921. doi:10.2215/CJN.00840110
- Abercrombie J. Observations on Ischuria Renalis. *Edinburgh Med Surg J*. 1821;17(67):210-222. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30330104>
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. Published online 2020:NEJMoa2015432. doi:10.1056/NEJMoa2015432
- Ahuja N, Andres-Hernando A, Altmann C, et al. Circulating IL-6 mediates lung injury via CXCL1 production after acute kidney injury in mice. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2012;303(6):864-872. doi:10.1152/ajprenal.00025.2012
- Alqahtani FY, Aleanizy FS, Ali El Hadi Mohamed R, et al. Prevalence of comorbidities in cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus: A retrospective study. *Epidemiol Infect*. 2019;147. doi:10.1017/S0950268818002923
- Anders HJ, Banas B, Schlöndorff D. Signaling Danger: Toll-Like Receptors and their Potential Roles in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(4):854-867. doi:10.1097/01.ASN.0000121781.89599.16
- Arabi Y, Arifi A, Balkhy H, Najm H, Aldawood A, Ghabashi A. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Annals of Internal Medicine* [revista en Internet] 2014 [acceso 18 de marzo de 2021]; 160(6): 389-397. *Ann Intern Med*. 2014;(28). https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M13-2486?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&
- Awad AS, Rouse M, Huang L, et al. Compartmentalization of neutrophils in the kidney and lung following acute ischemic kidney injury. *Kidney Int*. 2009;75(7):689-698. doi:10.1038/ki.2008.648
- Bagshaw SM, Sood MM, Long J, Fowler RA, Adhikari NKJ. Acute kidney injury among critically ill patients with pandemic H1N1 influenza A in Canada: Cohort study. *BMC Nephrol*. 2013;14(1). doi:10.1186/1471-2369-14-123
- Battle D, Soler MJ, Sparks MA, et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol*. Published online 2020:1-4. doi:10.1681/ASN.2020040419
- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):816-828. doi:10.1007/s00134-017-4755-7
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the

Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8(4). doi:10.1186/cc2872

Birkelo BC, Parr SK, Perkins AM, et al. Comparison of COVID-19 versus influenza on the incidence, features, and recovery from acute kidney injury in hospitalized United States Veterans. *Kidney Int*. Published online 2021:1-12. doi:10.1016/j.kint.2021.05.029

Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson AK, Maddukuri G, Al-Aly Z. Acute kidney injury in a national cohort of hospitalized US veterans with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(1):14-25. doi:10.2215/CJN.09610620

Bywaters EGL, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *Br Med J*. 1941;1(4185):427. doi:10.1136/bmj.1.4185.427

Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, et al. Acute kidney disease and renal recovery: Consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(4):241-257. doi:10.1038/nrneph.2017.2

Cheng Y, Luo R, Wang X, et al. The incidence, risk factors, and prognosis of acute kidney injury in adult patients with coronavirus disease 2019. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(10):1394-1402. doi:10.2215/CJN.04650420

Chu KH, Tsang WK, Tang CS, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int*. 2005;67(2):698-705. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x

Darmon M, Clec'h C, Adrie C, et al. Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(8):1347-1353. doi:10.2215/CJN.08300813

Doherty MP, Torres De Carvalho FR, Scherer PF, 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 Purif*. 2020;900. doi:10.1159/000513425

Doi K, Rabb H. Impact of acute kidney injury on distant organ function: Recent findings and potential therapeutic targets. *Kidney Int*. 2016;89(3):555-564. doi:10.1016/j.kint.2015.11.019
Eknoyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol*. 2002;22(2-3):225-230. doi:10.1159/000063766

Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. Vol 49.; 2021. doi:10.1097/CCM.0000000000005337

Fisher M, Neugarten J, Bellin E, et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):2145-2157. doi:10.1681/ASN.2020040509

Forni LG, Darmon M, Ostermann M, et al. Renal recovery after acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):855-866. doi:10.1007/s00134-017-4809-x

Gomez H, Ince C, De Backer D, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: Inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. *Shock*. 2014;41(1):3-11. doi:10.1097/SHK.0000000000000052

Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012;81(10):942-948. doi:10.1038/ki.2011.241

Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science* (80-). 2011;333(6046):1109-1112. doi:10.1126/science.1201940

Grissom CK, Hirshberg EL, Dickerson JB, et al. Fluid management with a simplified conservative protocol for the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2015;43(2):288-295. doi:10.1097/CCM.0000000000000715

Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol*. 2007;170(4):1136-1147. doi:10.2353/ajpath.2007.061088

Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032

Guérin C, Reignier J, Richard J-C, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168. doi:10.1056/nejmoa1214103

Gupta S, Coca SG, Chan L, et al. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. Published online 2020:ASN.2020060897. doi:10.1681/asn.2020060897

Hall S V., Johnson EE, Hedley-Whyte J. Renal Hemodynamics and Function with Continuous Positive-pressure Ventilation in Dogs. *Anesthesiology*. 1974;41(5):452-461. doi:10.1097/0000542-197411000-00009

Hering R, Wrigge H, Vorwerk R, et al. The effects of prone positioning on intraabdominal pressure and cardiovascular and renal function in patients with acute lung injury. *Anesth Analg*. 2001;92(5):1226-1231. doi:10.1097/0000539-200105000-00027

Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With Covid-19. *Kidney Int*. 2020;(May):1-10. doi:10.1016/j.kint.2020.05.006

Hoste EAJ, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1411-1423. doi:10.1007/s00134-015-3934-7

Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(10):607-625. doi:10.1038/s41581-018-0052-0

Hotter G, Palacios L, Sola A. Low O₂ and high CO₂ in LLC-PK1 cells culture mimics renal ischemia-induced apoptosis. *Lab Invest*. 2004;84(2):213-220. doi:10.1038/labinvest.3700026

Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Inokuchi R, Hara Y, Yasuda H, Itami N, Terada Y, Doi K. Differences in characteristics and outcomes between community- and hospital-acquired acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nephrol*. 2017;88(10):167-182. doi:10.5414/CN109011

Jardin F, Farcot J-C, Boisante L, Curien N, Margairaz A, Bourdarias J-P. Influence of Positive End-Expiratory Pressure on Left Ventricular Performance. *N Engl J Med*. 1981;304(7):387-392. doi:10.1056/NEJM198102123040703

Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, et al. Lung–kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):654-672. doi:10.1007/s00134-019-05869-7

Kalakeche R, Hato T, Rhodes G, et al. Endotoxin uptake by S1 proximal tubular segment causes oxidative stress in the downstream S2 segment. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1505-1516. doi:10.1681/ASN.2011020203

Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1-138. doi:10.1038/kisup.2012.1

Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EAJ, Chawla LS. Recovery after acute kidney injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):784-791. doi:10.1164/rccm.201604-0799OC

Kellum JA, van Till JWO, Mulligan G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(10):1652-1662. doi:10.1093/ndt/gfaa231

Khalid I, Alraddadi BM, Dairi Y, et al. Acute management and long-term survival among subjects with severe middle east respiratory syndrome coronavirus pneumonia and ARDS. *Respir Care*. 2016;61(3):340-348. doi:10.4187/respcare.04325

Koyner JL, Murray PT. Mechanical ventilation and lung-kidney interactions. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):562-570. doi:10.2215/CJN.03090707

Kramer AA, Postler G, Salhab KF, Mendez C, Carey LC, Rabb H. Renal ischemia/reperfusion leads to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int*. 1999;55(6):2362-2367. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00460.x

Kudose S, Batal I, Santoriello D, et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):1959-1968. doi:10.1681/ASN.2020060802

Kuiper JW, Groeneveld ABJ, Slutsky AS, Plötz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1408-1415. doi:10.1097/01.CCM.0000165808.30416.EF

Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2020;52(7):1-9. doi:10.1080/07853890.2020.1790643

- Lameire N, Vanmassenhove J. Timing of dialysis in sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(1):4-5. doi:10.1164/rccm.201801-0129ED
- Liangos O, Wald R, O’Bell JW, Price L, Pereira BJ, Jaber BL. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):43-51. doi:10.2215/CJN.00220605
- Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: Impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2665-2671. doi:10.1097/CCM.0b013e318228234b
- Liu, Kathleen D.; Glidden DV et al. Predictive and pathogenetic value of plasma biomarkers for acute kidney injury in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2007;35(12):2755-2761. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
- Lombardi R, Ferreiro A, Claire-Del Granado R, et al. EPILAT-IRA Study: A contribution to the understanding of the epidemiology of acute kidney injury in Latin America. Lazzeri C, ed. *PLoS One*. 2019;14(11):e0224655. doi:10.1371/journal.pone.0224655
- Lombardi R, Nin N, Peñuelas O, et al. Acute Kidney Injury in Mechanically Ventilated Patients. *Shock*. 2017;48(4):411-417. doi:10.1097/SHK.0000000000000871
- Martin GS, Moss M, Wheeler AP, Mealer M, Morris JA, Bernard GR. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005;33(8):1681-1687. doi:10.1097/01.CCM.0000171539.47006.02
- Martin-Loeches I, Papiol E, Rodríguez A, et al. Acute kidney injury in critical ill patients affected by influenza A (H1N1) virus infection. *Crit Care*. 2011;15(1):R66. doi:10.1186/cc10046
- Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360*. 2020;1(7):614-622. doi:10.34067/kid.0002652020
- Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int*. 2010;77(6):527-535. doi:10.1038/ki.2009.502
- NA; Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(1):1301-1308. doi:10.1097/00132586-200102000-00017
- Nangaku M, Rosenberger C, Heyman SN, Eckardt KU. Regulation of hypoxia-inducible factor in kidney disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40(2):148-157. doi:10.1111/1440-1681.12005

Pan SW, Kao HK, Lien TC, Chen YW, Kou YR, Wang JH. Acute kidney injury on ventilator initiation day independently predicts prolonged mechanical ventilation in intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2011;26(6):586-592. doi:10.1016/j.jcrc.2011.04.009

Pan X wu, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L hui, Cui X gang. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1114-1116. doi:10.1007/s00134-020-06026-1

Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1107-1116. doi:10.1056/NEJMoa1005372

Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9698):1351-1363. doi:10.1016/S0140-6736(09)61069-2

Perez-Padilla R, de la Rosa-Zamboni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and Respiratory Failure from Swine-Origin Influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361(7):680-689. doi:10.1056/nejmoa0904252

Pernambuco S de P do E de. Dados COVID-19 do Estado de Pernambuco. Accessed January 25, 2022. dados.seplag.pe.gov.br

Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: A comparative overview. *Infez Med.* 2020;28(2):174-184.

Rabb H, Wang Z, Nemoto T, Hotchkiss J, Yokota N, Soleimani M. Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int.* 2003;63(2):600-606. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00753.x

Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, et al. Articles Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil : a retrospective analysis of nationwide data. 2021;2600(20):1-12. doi:10.1016/S2213-2600(20)30560-9

Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;10022:E1-E8. doi:10.1001/jama.2020.6775

Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;2019(20):1-5. doi:10.1016/s2213-2600(20)30229-0

Saeed F, Adil MM, Khursheed F, et al. Acute renal failure is associated with higher death and disability in patients with acute ischemic stroke: Analysis of nationwide inpatient sample. *Stroke.* 2014;45(5):1478-1480. doi:10.1161/STROKEAHA.114.004672

Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):762-774. doi:10.1001/jama.2016.0288

Sharkey RA, Mulloy EMT, Kilgallen IA, O'Neill SJ. Renal functional reserve in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1997;52(5):411-415. doi:10.1136/thx.52.5.411

Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, et al. COVID-19–Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):1948-1958. doi:10.1681/ASN.2020050699

Siew ED, Matheny ME, Ikizler TA, et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2010;77(6):536-542. doi:10.1038/ki.2009.479

Silver SA, Beaubien-Souligny W, Shah PS, et al. The Prevalence of Acute Kidney Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Kidney Med*. 2021;3(1):83-98.e1. doi:10.1016/j.xkme.2020.11.008

Stokke DB. Review: Artificial ventilation with positive end-expiratory pressure (PEEP) - Historical Background, Terminology and Patho-Physiology. *Eur J Intensive Care Med*. 1976;2(2):77-85. doi:10.1007/BF01886120

STONE JE, WELLS J, DRAPER WB, WHITEHEAD RW. Changes in renal blood flow in dogs during the inhalation of 30% carbon dioxide. *Am J Physiol*. 1958;194(1):115-119. doi:10.1152/ajplegacy.1958.194.1.115

Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. Published online 2020. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003

Su H, Yang M, Wan C, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219-227. doi:10.1016/j.kint.2020.04.003

Sun S, Annadi RR, Chaudhri I, et al. Short and Long-Term Recovery after Moderate/Severe Acute Kidney Injury in Patients with and without COVID-19.; 2021. doi:10.34067/kid.0005342021

Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(9):1482-1493. doi:10.2215/CJN.00710113

Tang T, Bidon M, Jaimes JA, Whittaker GR, Daniel S. Coronavirus membrane fusion mechanism offers a potential target for antiviral development. *Antiviral Res*. 2020;178(January):104792. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104792

Teles F, Uchôa JV de M, Mendonça DMB, Costa AFP. Acute kidney injury in leptospirosis: The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criteria and mortality. *Clin Nephrol*. 2016;86(6):303-309. doi:10.5414/CN108865

Thurman JM, Lucia MS, Ljubanovic D, Holers VM. Acute tubular necrosis is characterized by activation of the alternative pathway of complement. *Kidney Int*. 2005;67(2):524-530. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.67109.x

- Van den Akker JPC, Egal M, Groeneveld JAB, et al. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016;17(3):1211-1215. doi:10.1186/cc12743
- van den Akker JPC, Egal M, Groeneveld JAB. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(3). doi:10.1186/cc12743
- Vieira JM, Castro I, Curvello-Neto A, et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007;35(1):184-191. doi:10.1097/01.CCM.0000249828.81705.65
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710. doi:10.1007/BF01709751
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344-353. doi:10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3^a
- Walcher A, Faubel S, Keniston A, Dennen P. In critically ill patients requiring CRRT, AKI is associated with increased respiratory failure and death versus ESRD. *Ren Fail*. 2011;33(10):935-942. doi:10.3109/0886022X.2011.615964
- White LE, Santora RJ, Cui Y, Moore FA, Hassoun HT. TNFR1-dependent pulmonary apoptosis during ischemic acute kidney injury. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2012;303(5):449-459. doi:10.1152/ajplung.00301.2011
- Worldometer. Accessed January 11, 2021. <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (80-). 2020;367(6483):1260-1263. doi:10.1126/science.aax0902
- Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444-1448. doi:10.1126/science.abb2762
- Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):1-8. doi:10.1186/s13054-020-03065-4
- Zhang B, Ramesh G, Uematsu S, Akira S, Reeves WB. TLR4 signaling mediates inflammation and tissue injury in nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(5):923-932. doi:10.1681/ASN.2007090982
- Zhang H, Rostami MR, Leopold PL, et al. Expression of the SARS-CoV-2 ACE2 receptor in the human airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(2):219-229. doi:10.1164/rccm.202003-0541OC

Zhou S, Xu J, Xue C, Yang B, Mao Z, Ong ACM. Coronavirus-associated kidney outcomes in COVID-19, SARS, and MERS: a meta-analysis and systematic review. *Ren Fail.* 2020;43(1):1-15. doi:10.1080/0886022X.2020.1847724

Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017

Zillig B, Schuler G, Truniger B. Renal function and intrarenal hemodynamics in acutely hypoxic and hypercapnic rats. *Kidney Int.* 1978;14(1):58-67. doi:10.1038/ki.1978.89