

Letalidade entre pacientes com injúria renal aguda por COVID-19 tratados com suporte renal artificial

Case fatality rate among COVID-19 patients treated with acute kidney replacement therapy

Autores

Gabriel Martins Nogueira¹ 

Paulo Novis Rocha² 

Constança Margarida Sampaio Cruz¹ 

¹Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Departamento de Medicina, Salvador, BA, Brasil.

²Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

Data de submissão: 21/10/2022.

Data de aprovação: 07/08/2023.

Data de publicação: 13/11/2023.

Correspondência para:

Constança Margarida Sampaio Cruz.
E-mail: constancacruz@bahiana.edu.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0161pt>

RESUMO

Introdução: Injúria renal aguda (IRA) é uma complicação frequente da COVID-19 grave e está associada a alta taxa de letalidade (TL). Entretanto, há escassez de dados referentes à TL de pacientes com IRA submetidos a suporte renal artificial (SRA) no Brasil. O objetivo principal deste estudo foi descrever a TL de pacientes graves com IRA por COVID-19 tratados com SRA. **Métodos:** Estudo de coorte descritivo retrospectivo. Incluímos todos os pacientes tratados com SRA em unidade de terapia intensiva de um único hospital terciário por 15 meses. Excluímos pacientes menores de 18 anos, pacientes com doença renal crônica em diálise de manutenção e casos nos quais a IRA precedeu a infecção por COVID-19. **Resultados:** Incluímos neste estudo um total de 100 dos 1479 (6,7%) pacientes hospitalizados com COVID-19. A mediana de idade foi 74,5 anos (IIQ 64 – 82) e 59% eram homens. Hipertensão (76%) e diabetes mellitus (56%) foram comuns. Na primeira prescrição de SRA, 85% dos pacientes estavam em ventilação mecânica invasiva e 71% em uso de drogas vasoativas. A hemodiafiltração contínua foi a modalidade de SRA preferida (82%). A TL foi de 93% e 81 dos 93 óbitos (87%) ocorreram nos primeiros 10 dias do início da SRA. **Conclusão:** O SRA em pacientes hospitalizados com IRA por COVID-19 resultou em TL de 93%. Os pacientes tratados com SRA eram geralmente idosos, gravemente enfermos e a maioria foi a óbito em até 10 dias após o diagnóstico. Estratégias melhores para abordar esse problema são urgentemente necessárias.

Descritores: Injúria Renal Aguda; Suporte Renal Artificial; COVID-19.

ABSTRACT

Introduction: Acute kidney injury (AKI) is a frequent complication of severe COVID-19 and is associated with high case fatality rate (CFR). However, there is scarcity of data referring to the CFR of AKI patients that underwent kidney replacement therapy (KRT) in Brazil. The main objective of this study was to describe the CFR of critically ill COVID-19 patients treated with acute kidney replacement therapy (AKRT). **Methods:** Retrospective descriptive cohort study. We included all patients treated with AKRT at an intensive care unit in a single tertiary hospital over a 15-month period. We excluded patients under the age of 18 years, patients with chronic kidney disease on maintenance dialysis, and cases in which AKI preceded COVID-19 infection. **Results:** A total of 100 out of 1479 (6.7%) hospitalized COVID-19 patients were enrolled in this study. The median age was 74.5 years (IQR 64 – 82) and 59% were male. Hypertension (76%) and diabetes mellitus (56%) were common. At the first KRT prescription, 85% of the patients were on invasive mechanical ventilation and 71% were using vasoactive drugs. Continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHDF) was the preferred KRT modality (82%). CFR was 93% and 81 out of 93 deaths (87%) occurred within the first 10 days of KRT onset. **Conclusion:** AKRT in hospitalized COVID-19 patients resulted in a CFR of 93%. Patients treated with AKRT were typically older, critically ill, and most died within 10 days of diagnosis. Better strategies to address this issue are urgently needed.

Keywords: Acute Kidney Injury; Kidney Replacement Therapy; COVID-19.



INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença do coronavírus causada pelo vírus SARS-CoV-2, cuja disseminação teve início na província chinesa de Wuhan no final de 2019¹. O sistema renal é gravemente afetado por essa doença, especialmente em casos sintomáticos, como evidenciado pelo fato de 25% desses pacientes apresentarem creatinina sérica anormal na admissão hospitalar².

A forma mais grave de envolvimento renal na COVID-19 é a injúria renal aguda (IRA), definida de acordo com as diretrizes do KDIGO de 2012 como pelo menos um dos seguintes critérios: a) um aumento de 0,3 mg/dL na creatinina sérica em 48 horas; b) um aumento de 1,5 vezes o nível basal de creatinina sérica em 7 dias; ou c) débito urinário inferior a 0,5 mL/kg/h por 6 horas³. A fisiopatologia da IRA na COVID-19 é provavelmente multifatorial e envolve a infecção direta dos rins pelo SARS-CoV-2 com subsequente lesão tubular⁴⁻¹⁰, choque circulatório e liberação de nefrotoxinas no sangue^{11,12}, superestimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona¹³⁻¹⁹, *crosstalk* de órgãos entre os rins, coração e pulmões²⁰⁻²², e síndrome de liberação de citocinas²³, entre outros mecanismos¹¹.

A incidência de IRA na COVID-19 varia significativamente entre os estudos, variando de 4 a 75%²⁴⁻³⁰. No entanto, o maior estudo que encontramos estimou que aproximadamente um terço dos pacientes hospitalizados desenvolvem essa condição²⁴. Desses, cerca de 14% necessitam de suporte renal artificial (SRA). Portanto, a incidência de pacientes tratados com SRA é de cerca de 5% de todos os pacientes hospitalizados com COVID-19²⁴. Em pacientes admitidos apenas em unidades de terapia intensiva (UTI), o SRA é usado em 20% dos pacientes²⁵. Os fatores de risco para o uso de SRA incluíram sexo masculino, hipertensão, diabetes mellitus, doença renal crônica (DRC), índice de massa corporal elevado, níveis elevados de D-dímero e maior gravidade de hipóxia na admissão²⁵.

Em geral, cerca de dois em cada três pacientes com COVID-19 tratados com SRA não sobrevivem^{25,31}. Além disso, o SRA é considerado um fator de risco para óbito em pacientes de UTI³⁰. A taxa de letalidade (TL) cai para aproximadamente 35% quando a IRA é manejada de forma conservadora, considerando casos com e sem SRA²⁴. Os preditores de mortalidade em 28 dias para pacientes em SRA incluem idade avançada e

oligúria grave²⁵. Conseguimos encontrar dois estudos brasileiros que abordaram a mortalidade por IRA na COVID-19. O estudo de Zamoner et al.³⁰, realizado no estado de São Paulo (região sudeste do Brasil), encontrou uma TL de 88% em pacientes submetidos ao SRA. A pesquisa realizada por Samaan et al.²⁸, também em São Paulo (região sudeste do Brasil), avaliou a mortalidade por SRA na COVID-19 e relatou que 72,5% dos pacientes faleceram. Portanto, há uma lacuna significativa na literatura brasileira em relação à mortalidade de pacientes com IRA por COVID-19 tratados com SRA, especialmente em pacientes da região nordeste do Brasil.

O objetivo principal deste estudo foi determinar a TL de pacientes com IRA por COVID-19 internados em UTI e submetidos ao SRA. Nossos objetivos secundários foram explorar preditores independentes de mortalidade, identificar o tempo mediano de sobrevivência de pacientes em SRA e calcular a incidência de SRA em um ambiente hospitalar.

MÉTODOS

DESENHO E AMOSTRA

Este foi um estudo de coorte analítico e retrospectivo. Incluímos todos os pacientes com COVID-19 e em SRA internados na unidade de terapia intensiva de um único hospital terciário na cidade de Salvador, Bahia, Brasil, entre 1º de abril de 2020 e 20 de julho de 2021, incluindo pacientes imunossuprimidos e transplantados. Gestantes não foram incluídas neste estudo. O diagnóstico de COVID-19 exigiu um resultado positivo na reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa. Excluímos pacientes com idade inferior a 18 anos, pacientes com DRC estágio 5 em diálise de manutenção e casos nos quais a IRA precedeu a infecção por COVID-19.

COLETA DE DADOS

Inicialmente, o Departamento de Tecnologia e Informação (TI) do hospital divulgou uma planilha Excel com todos os pacientes diagnosticados com COVID-19 que foram admitidos na instituição entre 1º de abril de 2020 e 20 de julho de 2021; a planilha também continha informações sobre se o paciente recebeu ou não prescrição de SRA durante a internação. Em seguida, realizamos uma revisão detalhada dos prontuários médicos eletrônicos dos pacientes que receberam prescrição de SRA e aplicamos os critérios de exclusão. Para os pacientes

elegíveis, os dados foram extraídos dos prontuários eletrônicos durante agosto e setembro de 2021.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas independentes foram descritas em frequências absolutas e relativas, enquanto as numéricas foram classificadas como normais ou assimétricas de acordo com o teste de Kolmogorov-Smirnoff. As variáveis numéricas com distribuição normal foram descritas por meio de média e desvio padrão (DP), enquanto as variáveis numéricas assimétricas foram resumidas por meio de mediana e intervalo interquartil (IIQ). A curva de Kaplan-Meier foi utilizada para relatar a função de sobrevivência da amostra.

Para a análise dos marcadores prognósticos, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com seu quadro vital no momento da alta (vivo ou falecido). A análise univariada para a associação entre óbito e variáveis independentes envolveu o uso do teste exato de Fisher, teste t de Student e teste U de Mann-Whitney. A análise multivariada não foi possível devido a uma grande discrepância entre o tamanho dos grupos de pacientes falecidos e vivos. As variáveis com 5% ou mais de dados ausentes foram excluídas da análise dos fatores de risco para óbito. Todos os testes estatísticos foram realizados

no *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 14.0.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo está de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque e com a resolução 466 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Brasil (CONEP) e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública em 19 de maio de 2021.

RESULTADOS

Um total de 1.479 pacientes foram internados na instituição entre 1º de abril de 2020 e 20 de julho de 2021, devido à COVID-19. Entre eles, 126 apresentaram pelo menos uma prescrição de SRA. Após aplicar os critérios de exclusão, 26 indivíduos foram excluídos, restando 100 (6,7%) pacientes em SRA para análise (Figura 1).

A maioria dos pacientes era do sexo masculino (59%) e tinha uma mediana de idade de 74,5 anos (IIQ 64 – 82). Entre as comorbidades avaliadas, a hipertensão arterial sistêmica (76%) e o diabetes mellitus (44%) foram as mais comuns (Tabela 1). Cerca de 85% dos pacientes estavam sob ventilação mecânica invasiva (VMI) no momento da primeira prescrição de SRA e permaneceram nesse tratamento por uma mediana de

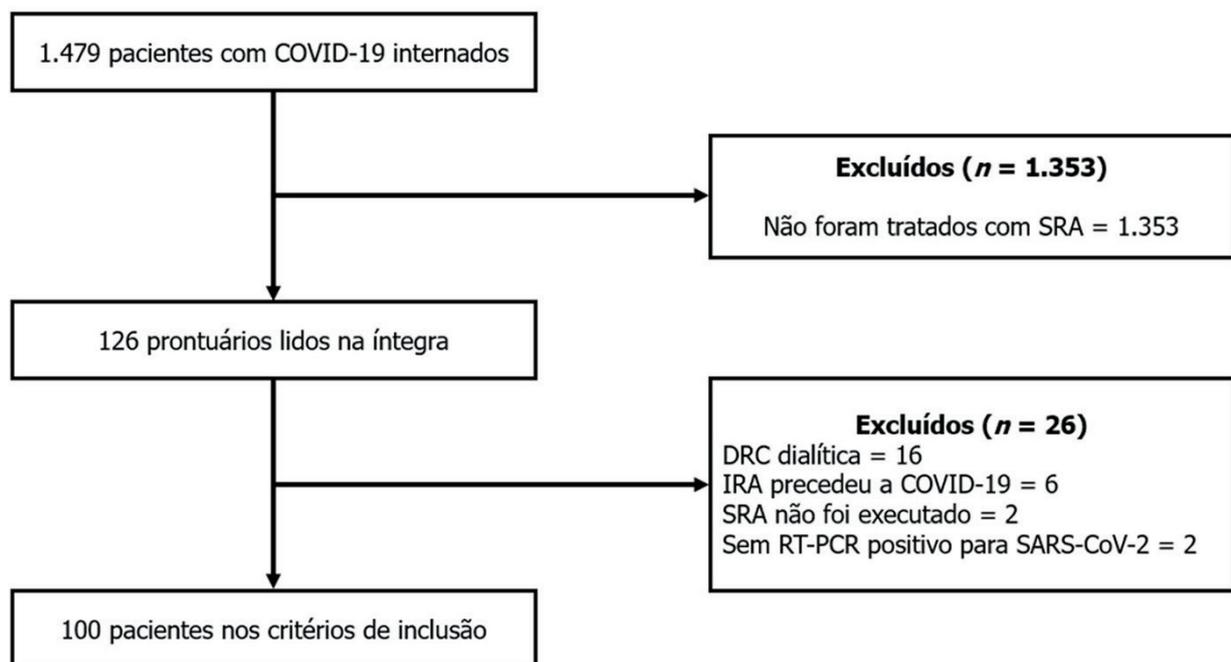


Figura 1. Aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. **DRC:** doença renal crônica. **SRA:** suporte renal artificial. **RT-PCR:** reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa.

11 dias (IIQ 8 – 15). Além disso, 71% dos pacientes estavam em uso de pelo menos um medicamento vasoativo, como norepinefrina ou dobutamina. A modalidade de SRA mais utilizada foi a hemodiafiltração contínua (CVVHDF), seguida pela hemodiálise prolongada (SLED) e pela hemodiálise convencional. Apenas 6% de todos os pacientes interromperam o SRA antes do óbito ou da alta hospitalar (Tabela 2).

Os estudos laboratoriais antes da primeira sessão de SRA são apresentados na Tabela 3. As alterações

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA

SOCIODEMOGRÁFICAS E COMORBIDADES

Sexo masculino	59 [59%]
Idade, anos (mediana [IIQ])	74,5 [64 – 82]
Hipertensão arterial sistêmica	76 [76%]
Diabetes mellitus	44 [44%]
Dislipidemia	23 [23%]
Neoplasia	12 [12%]
Arritmia	10 [10%]
Infarto do miocárdio, doença coronariana ou insuficiência cardíaca	19 [19%]
Acidente vascular cerebral	9 [9%]
Doença respiratória crônica	9 [9%]
Doença hepatobiliar	3 [3%]
Doença reumatológica	4 [4%]
DRC sem diálise	13 [13%]
Obesidade	16 [16%]
Tabagismo	15 [15%]

TABELA 2 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO TEMPO DE INTERNAÇÃO

TEMPO DE INTERNAÇÃO

Uso de drogas vasoativas	71 (71%)
Tempo de permanência na UTI, dias (mediana [IIQ])	16 [10,2 – 24,8]
Duração da IRA-SRA, dias (mediana [IIQ])	4 [2 – 8]
Uso de VMI	85 [85%]
Tempo em VMI (mediana [IIQ])	11 [8 – 15,5]
Débito urinário de 12 horas (mediana [IIQ])	300 [100 – 650]*
Pacientes em hemodiálise convencional	11 [11%]
Pacientes em SLED	42 [42%]
Pacientes em CVVHDF	82 [82%]
Alta do SRA	6 [6%]

TABELA 3 EXAMES LABORATORIAIS ANTES DA 1ª SESSÃO DE SRA

EXAMES LABORATORIAIS ANTES DA 1ª SESSÃO DE SRA

Hemoglobina, mg/dL (média + DP)	10,2 + 2,2
Hematócrito, % (média + DP)	30,2 + 6,7
Contagem de leucócitos, 10 ³ /mm ³ (mediana [IIQ])	18,66 [13,70 – 22,98]
Neutrófilos bastonetes, 10 ³ /mm ³ (mediana [IIQ])	0 [0 – 606,6]
Neutrófilos segmentados, 10 ³ /mm ³ (mediana [IIQ])	16,5 [12,0 – 20,2]
Linfócitos, 10 ³ /mm ³ (mediana [IIQ])	858,9 [532,2 – 1511,2]
Ureia sérica, mg/dL (média ± DP)	240,1 + 78,9
Creatinina sérica, mg/dL (mediana [IIQ])	3,3 [2,2 – 4,7]
Razão ureia-creatinina (mediana [IIQ])	72,1 [44,7 – 109,4]
Sódio sérico, mmol/L (média ± DP)	134,0 + 8,7
Potássio sérico, mmol/L (mediana [IIQ])	4,6 [4,0 – 5,3]
Cálcio ionizado, mmol/L (mediana [IIQ])	1,05 [1,00 – 1,15]
Fósforo sérico, mg/dL (mediana [IIQ])	5,8 [4,3 – 7,7]
Magnésio sérico, mg/dL (mediana [IIQ])	2,3 [2,0 – 2,6]
Bicarbonato sérico, mmol/L (mediana [IIQ])	20,8 [18,5 – 24,9]
Lactato sérico, mmol/L (mediana [IIQ])	2,4 [1,7 – 3,1]
Proteinúria	62 [87%]**
Hematuria	54 [76%]**
Cilindros urinários	13 [18%]**
D-dímero, mcg/dL (mediana [IIQ])	3,3 [1,7 – 7,2]
ALT, U/L (mediana [IIQ])	31 [23 – 65,20]
AST, U/L (mediana [IIQ])	54 [38 – 82,50]
Proteína C-reativa, mg/dL (mediana [IIQ])	6,2 [3,8 – 18,5]
Troponina I, ng/mL (mediana [IIQ])	0,15 [0,06 – 0,52]

ALT: alanina transaminase. AST: aspartato transaminase.

*Com base em 76/100 registros; **Com base em 71/100 registros.

no hemograma completo incluíram valores reduzidos de hemoglobina (média de 10,2 mg/dL; DP ± 2,2), hematócrito (média de 30,2%; DP ± 6,7) e leucocitose

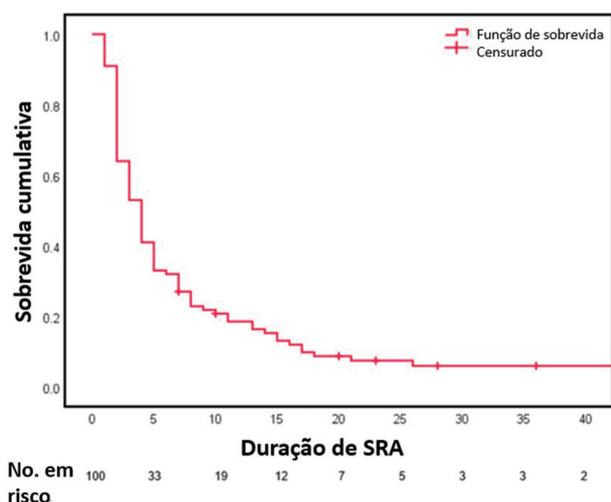


Figura 2. Função de sobrevida de Kaplan-Meier. **SRA:** suporte renal artificial.

(mediana de 18.660/mm³; IIQ 13.700–22.980) devido à neutrofilia (16.453/mm³; IIQ 11.975 – 20.166).

A disfunção renal se manifesta por meio de um aumento nos valores de ureia sérica (média de 240,1 mg/dL, DP ± 78,9) e creatinina sérica (mediana de 3,3 mg/dL, IIQ 2,2 – 4,7). A relação ureia-creatinina também estava aumentada (mediana de 72,1; IIQ 44,7 – 109,4). Com relação aos eletrólitos, documentamos baixos níveis de cálcio ionizado sérico (mediana de 1,05 mmol/L; IIQ 1 – 1,1) e níveis elevados de fósforo sérico (mediana de 5,8 mg/dL; IIQ 4,3 – 7,7). Também encontramos valores reduzidos de bicarbonato sérico (mediana de 20,8 mmol/L, IIQ 18,5 – 24,9) e valores aumentados de lactato sérico (mediana de 2,4 mmol/L, IIQ 1,7 – 3,1). Outras alterações foram níveis elevados de D-dímero (mediana de 3,3 mcg/dL, IIQ de 1,7 a 7,2), proteína C-reativa (mediana de 6,2 mg/dL, IIQ de 3,8 a 18,5) e troponina I (mediana de 0,15 ng/mL, IIQ de 0,06 a 0,52).

A TL foi de 93%. Quando analisamos a função de sobrevida de nossa amostra, descobrimos que quase todos os óbitos ocorrem nos primeiros vinte dias do início de SRA. Os primeiros dez dias do início de SRA foram decisivos para o óbito ou a alta de 85% dos nossos pacientes. Isso resulta em uma curta mediana de duração da IRA (4 dias, IIQ 2 – 8). A sobrevida cumulativa é mostrada na Figura 2.

A análise univariada mostrou uma associação entre óbito e as seguintes variáveis: tempo de permanência na UTI ($p = 0,005$), duração da IRA ($p = 0,000$), uso de hemodiálise convencional ($p = 0,028$), uso de SLED ($p = 0,002$), alta do SRA ($p = 0,000$), cálcio

ionizado ($p = 0,042$), proteína C reativa ($p = 0,05$) e troponina I ($p = 0,043$). Conforme estabelecido anteriormente, essas variáveis foram incluídas em um modelo de regressão logística multivariada para análise da associação independente com óbito ($p < 0,05$), mas não foi encontrada nenhuma associação independente. A análise univariada completa é mostrada na Tabela 4.

DISCUSSÃO

Nessa amostra de pacientes idosos e gravemente enfermos com COVID-19 que foram tratados com SRA, a TL intra-hospitalar foi de 93%, e a maioria dos pacientes foi a óbito em até 10 dias após o diagnóstico. Esse achado destaca como o SRA é um marcador de doença grave e que os profissionais de saúde devem estar cientes do grave prognóstico que seu uso implica.

A mortalidade em nosso estudo foi maior do que a de estudos semelhantes^{25,28,30,31}. Gupta et al.²⁵ conduziram um estudo de coorte multicêntrico de 3.099 pacientes com COVID-19 em estado grave que necessitaram de cuidados na UTI em 67 hospitais nos Estados Unidos, que constatou uma TL de 63% entre os pacientes que receberam SRA. Zamoner et al.³⁰ realizaram um estudo observacional, prospectivo e de centro único em um hospital universitário público e terciário na cidade de São Paulo, composto por 101 pacientes hospitalizados com COVID-19. Eles encontraram uma TL de 88% nos pacientes em SRA. Samaan et al.²⁸ realizaram um estudo multicêntrico, retrospectivo e observacional em 13 UTIs da região metropolitana do município de São Paulo, Brasil, composto por 375 pacientes em SRA por IRA associada à COVID-19. Sua TL foi de 72,5%, que também pode ser considerada elevada, mas inferior à nossa. Os motivos da diferença entre os estudos são discutidos nos parágrafos a seguir.

Os pacientes da nossa amostra eram predominantemente homens idosos com elevadas taxas de prevalência de comorbidades relevantes para a COVID-19, especialmente hipertensão arterial sistêmica (76%) e diabetes mellitus (44%). Isso mostra que o SRA é usado em pacientes com COVID-19 com uma condição de saúde já comprometida, incluindo doenças sistêmicas que podem afetar diretamente a função renal. Outros estudos apresentaram frequência semelhante das comorbidades acima mencionadas, mas suas amostras foram constituídas por indivíduos

TABELA 4 ANÁLISE UNIVARIADA

Variável	Não falecido (n = 7)	Falecido (n = 93)	Valor de p
Sexo masculino	5 (71%)	54 (58%)	0,697
Idade, anos (mediana [IIQ])	61 (51 – 82)	75 (65 – 82)	0,242
Hipertensão arterial sistêmica	4 (57%)	72 (77%)	0,354
Diabetes mellitus	3 (43%)	41 (44%)	1,000
Dislipidemia	1 (14%)	22 (24%)	1,000
Neoplasia	1 (14%)	11 (12%)	1,000
Arritmia	0 (0%)	10 (11%)	1,000
Infarto do miocárdio, doença coronariana ou insuficiência cardíaca	2 (29%)	17 (18%)	0,615
Acidente vascular cerebral	0 (0%)	9 (10%)	1,000
Doença respiratória crônica	0 (0%)	9 (10%)	1,000
Doença hepatobiliar	1 (14%)	2 (2%)	0,197
Doença reumatológica	0 (0%)	4 (4%)	1,000
DRC sem diálise	1 (14%)	12 (13%)	1,000
Obesidade	1 (14%)	15 (16%)	1,000
Tabagismo	0 (0%)	15 (16%)	0,590
Uso de drogas vasoativas	4 (57%)	67 (72%)	0,410
Tempo de permanência na UTI, dias (mediana [IIQ])	43 (14 – 70)	16 (10 – 23,5)	0,005
Duração da IRA, dias (mediana [IIQ])	23 (10 – 36)	3 (2 – 7)	0,000
Uso de VMI	6 (86%)	79 (85%)	1,000
Tempo em VMI (mediana [IIQ])	11 (9,75 – 65,50)	11 (8 – 15)	0,232
Pacientes em hemodiálise convencional	3 (43%)	8 (9%)	0,028
Pacientes em SLED	7 (100%)	35 (38%)	0,002
Pacientes em CVVHDF	4 (57%)	78 (84%)	0,108
Alteração de hemodiálise convencional ou SLED para CVVHDF	2 (29%)	21 (23%)	0,659
Alteração de CVVHDF para hemodiálise convencional ou SLED	3 (43%)	8 (9%)	0,028
Alta do SRA	5 (71%)	1 (1%)	0,000
Hemoglobina (média ± DP)	9,8 ± 2,7	10,2 ± 2,2	0,642
Hematócrito (média ± DP)	28,76 ± 7,6	30,36 ± 6,6	0,543
Contagem de leucócitos, 10 ³ /mm ³ (mediana [IIQ])	19,1 (11,5 – 20,3)	18,5 (13,7 – 23,1)	0,487
Linfócitos, 10 ³ /mm ³ (mediana [IIQ])	0,7 (0,3 – 1,3)	0,9 (0,5 – 1,6)	0,487
Neutrófilos segmentados, 10 ³ /mm ³ (mediana [IIQ])	17,0 (10,3 – 18,1)	16,3 (12,2 – 20,3)	0,730
Bastonetes, 10 ³ /mm ³ (mediana [IIQ])	0 (0 – 1,2)	0 (0 – 0,6)	0,753
Ureia sérica, mg/dL (média ± DP)	246,0 (± 69,3)	239,6 ± 79,9	0,839
Creatinina sérica, mg/dL (mediana [IIQ])	4,6 (2,5 – 6,3)	3,3 (2,1 – 4,5)	0,277
Razão ureia-creatinina (mediana [IIQ])	49,1 (40,8 – 95,1)	73,5 (44,8 – 112,5)	0,376
Sódio sérico, mmol/L (média ± DP)	132,7 ± 9,5	134,1 ± 8,7	0,700
Potássio sérico, mmol/L (mediana [IIQ])	4,2 (4,0 – 5,0)	4,6 (4,00 – 5,35)	0,286
Cálcio ionizado, mmol/L (mediana [IIQ])	1,16 (1,02 – 1,20)	1,04 (0,99 – 1,14)	0,042
Fósforo sérico, mg/dL (mediana [IIQ])	5,10 (4,40 – 5,90)	5,90 (4,25 – 7,70)	0,521

(Continuar)

TABELA 4 CONTINUAÇÃO

Variável	Não falecido (n = 7)	Falecido (n = 93)	Valor de p
Magnésio sérico, mg/dL (mediana [IIQ])	2,20 (2,00 – 3,10)	2,30 (2,05 – 2,60)	0,601
Bicarbonato sérico, mmol/L (mediana [IIQ])	20,7 (17,8 – 23,9)	20,9 (18,6 – 25,8)	0,517
Lactato sérico, mmol/L (mediana [IIQ])	2,1 (1,6 – 2,9)	2,40 (1,70 – 3,23)	0,421
D-dímero, mcg/dL (mediana [IIQ])	2,34 (1,66 – 6,21)	3,37 (1,75 – 7,43)	0,334
Proteína C-reativa, mg/dL (mediana [IIQ])	3,1 (1,9 – 4,5)	6,40 (3,95 – 18,60)	0,005
Troponina I, ng/mL (mediana [IIQ])	0,06 (0 – 0,17)	0,15 (0,06 – 0,57)	0,043

com uma mediana de idade inferior à nossa. Gupta et al.²⁵, por exemplo, estudaram pacientes com mediana de idade de 62 anos (IIQ 51 – 71); Zamoner et al.³⁰ analisaram pacientes com IRA com idade média de 61 ± 14,5 anos. Samaan et al.²⁸ analisaram indivíduos com mediana de idade de 64 anos (IIQ 55 – 74), enquanto em nosso estudo a mediana de idade foi de 74,5 anos (IIQ 64 – 82). As taxas de prevalência de hipertensão e diabetes no estudo foram semelhantes às dos estudos realizados por Zamoner et al.³⁰, Gupta et al.²⁵, e Samaan et al.²⁸, exceto pela frequência de diabetes mellitus em Zamoner et al.³⁰, que foi de apenas 7% dos pacientes com IRA.

Não observamos diferenças consideráveis entre nossos pacientes e os dos estudos realizados por Zamoner et al.³⁰ e Samaan et al.²⁸ quanto à gravidade da doença avaliada pelo uso de ventilação mecânica e vasopressores, mas Gupta et al.²⁵ tiveram uma amostra que pode ser considerada menos crítica do que a nossa. Zamoner et al.³⁰ relataram que 76% dos pacientes com IRA necessitaram de VMI, semelhante ao percentual de indivíduos que foram tratados com drogas vasoativas. Samaan et al.²⁸ encontraram uma taxa de 88,5% de VMI e 85% de uso de drogas vasoativas. A pesquisa americana apresentou uma taxa semelhante de VMI (79%), mas uma taxa consideravelmente menor de uso de drogas vasoativas (51%). Também encontramos níveis séricos médios ou medianos elevados de ureia, creatinina, fósforo, lactato, D-dímero e proteína C-reativa (PCR). O estudo americano também apresentou níveis mais elevados de D-dímero e proteína C-reativa, mas valores mais baixos de creatinina sérica. Esse último também implica que nossos pacientes tiveram pior função renal em comparação a essa outra pesquisa, uma vez que nossos pacientes eram mais velhos e apresentaram níveis mais elevados de creatinina sérica.

Conforme discutido anteriormente, encontramos uma incidência hospitalar geral de IRA por

COVID-19 tratada com SRA de 6,7%. Considerando o status de pandemia da infecção por SARS-CoV-2 e o grande número de casos de COVID-19, isso pode se traduzir em uma carga significativa nos serviços de nefrologia. Essa estatística pode ser útil para os administradores hospitalares no planejamento e cálculo da necessidade de suprimentos relacionados à diálise. O único outro estudo que conseguimos encontrar que calculou a incidência de SRA em todos os pacientes hospitalizados encontrou uma frequência de 5,2%, um resultado que consideramos semelhante ao nosso²⁴. Nas UTIs, a incidência varia de 15 a 20% dos pacientes internados, que frequentemente apresentam condições predisponentes que levam à injúria renal aguda tratada com suporte renal artificial (IRA-SRA), como disfunção múltipla de órgãos, choque e síndrome de liberação de citocinas^{25,28}. Uma revisão sistemática com meta-análise encontrou uma incidência geral de 9%, considerando tanto as admissões hospitalares gerais quanto as internações em UTI⁹.

Ao que sabemos, nosso estudo é o primeiro a incluir uma análise de sobrevida de pacientes com IRA-SRA associada à COVID-19 em um ambiente hospitalar. Usamos a curva de Kaplan-Meier para representação gráfica da sobrevida ao longo da duração da IRA em dias. O tempo mediano de sobrevida de nossos pacientes foi consideravelmente curto, o que mostra o estado crítico de nossa amostra e a gravidade da IRA dentro do espectro da doença da COVID-19, especificamente quando tratada com SRA. Isso reforça a necessidade de prevenção da disfunção renal em casos moderados a graves de COVID-19, uma vez que se trata de uma condição grave e potencialmente letal. Samaan et al.²⁸ também encontraram uma duração de IRA de 3 dias para os pacientes que não sobreviveram, o que é idêntico aos achados de nosso estudo (3 dias). Nosso grupo de indivíduos não falecidos, no entanto, revelou uma duração mediana de IRA de 23 dias, enquanto

o grupo de pacientes sobreviventes no outro estudo apresentou uma duração mediana de IRA de 15 dias. Essa diferença também pode ser explicada pelo estado crítico de nossa amostra.

Conforme declarado anteriormente, a maioria dos pacientes foi a óbito. Na análise univariada, encontramos uma associação entre sobrevida e menor tempo de permanência na UTI ($p = 0,005$), menor duração da IRA ($p < 0,001$), uso de hemodiálise convencional ($p = 0,028$) e/ou SLED ($p = 0,002$), alta do SRA ($p < 0,001$), níveis de cálcio ionizado ($p = 0,042$) e níveis mais baixos de PCR ($p = 0,005$) e troponina I ($p = 0,043$). Esses resultados são biologicamente plausíveis e razoáveis, uma vez que o menor tempo de permanência na UTI está correlacionado a uma menor frequência de problemas de saúde relacionados ao hospital e a uma menor gravidade da doença. Além disso, a duração mais longa da IRA e a ausência de alta do SRA indicam disfunção renal grave e um estado geral mais crítico da doença. O uso de hemodiálise intermitente (tanto convencional quanto SLED) também está relacionado à sobrevida, pois esses pacientes tendem a ser mais estáveis hemodinamicamente em comparação com aqueles submetidos à CVVHDF. Por fim, níveis mais elevados de PCR e troponina I sugerem um estado pró-inflamatório mais intenso e disfunção cardíaca, respectivamente.

Não encontramos nenhum fator independentemente associado ao óbito entre a IRA-SRA associada à COVID-19. Isso pode ser explicado por um tamanho de amostra insuficiente e diferenças quantitativas consideráveis entre os grupos de pacientes falecidos e vivos. Outros estudos encontraram associação entre óbito e idade, oligúria grave, número de leitos hospitalares, densidade regional dos casos de COVID-19, eficiência do SRA e número de órgãos disfuncionais^{25,31}.

Nossa pesquisa apresentou diversas limitações. Primeiro, foi uma revisão retrospectiva de um único centro. Em segundo lugar, embora tenhamos examinado quase 1.500 pacientes com COVID-19, nossos dados são limitados aos 100 pacientes que necessitaram de SRA; esse tamanho amostral relativamente pequeno diminuiu a precisão de nossos achados e dificultou nossa avaliação dos fatores prognósticos. Terceiro, algumas das variáveis estudadas não foram registradas de maneira uniforme nos prontuários dos pacientes. As variáveis com 5% ou mais de dados ausentes foram excluídas da análise. Essas variáveis foram

proteinúria, hematúria e cilindros urinários (29% dos dados ausentes), débito urinário de 12 horas (24%) e enzimas hepáticas (14%). Também não avaliamos formalmente o estado imunológico dos pacientes e o histórico pessoal de imunossupressão ou transplante, mas nossa amostra tinha 44% de pacientes com diabetes, 12% com malignidade e 4% com doenças reumáticas que provavelmente apresentavam algum grau de imunossupressão (devido à doença subjacente e/ou seu tratamento), o que poderia ter contribuído para a elevada mortalidade observada neste estudo. Também não fornecemos escores de gravidade, como APACHE-II e SOFA; em vez disso, utilizamos a necessidade de drogas vasoativas e VMI como marcadores de gravidade da doença. Por fim, não dispúnhamos de dados sobre as indicações para SRA.

No entanto, este estudo fornece informações descritivas importantes sobre a incidência e a TL do SRA em pacientes com COVID-19, um tema que não foi pesquisado em profundidade. Além disso, segundo nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a avaliar essa condição clínica no estado da Bahia, Brasil. Outros estudos semelhantes foram realizados no território brasileiro, mas em uma população diferente, especificamente do estado de São Paulo. A publicação de estudos semelhantes de diferentes partes do nosso país resultaria em uma melhor compreensão da real incidência e mortalidade do SRA na COVID-19 em todo o Brasil.

CONCLUSÃO

O SRA foi utilizado em 6,7% dos pacientes hospitalizados com IRA por COVID-19, 93% dos quais faleceram. Os pacientes em SRA eram geralmente mais velhos, gravemente enfermos, e a maioria foi a óbito em até 10 dias após o diagnóstico. Esse achado mostra que a IRA, especialmente quando há necessidade de SRA, é uma complicação grave da infecção por SARS-CoV-2 e não deve ser negligenciada pelos serviços de saúde, sendo urgentemente necessárias melhores estratégias para abordar esse problema.

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) pelo apoio financeiro para a realização da pesquisa. Também gostaríamos de agradecer ao Hospital da Bahia, que nos permitiu realizar a pesquisa em suas instalações.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

GMN desenhou o estudo, coletou e analisou os dados e redigiu o artigo. PNR forneceu assistência significativa para o desenho e desenvolvimento do estudo. CMSC elaborou o estudo e analisou os dados.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5). PubMed PMID: 31986264.
- Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1902–14. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25884>. PubMed PMID: 32293716.
- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdman EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/path.1570>. PubMed PMID: 15141377.
- Soler MJ, Wysocki J, Batlle D. ACE2 alterations in kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(11):2687–97. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gft320>. PubMed PMID: 23956234.
- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590–2. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2011400>. PubMed PMID: 32402155.
- Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19-associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):1948–58. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020050699>. PubMed PMID: 32660970.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260–3. doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.abb2507>. PubMed PMID: 32075877.
- Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219–27. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>. PubMed PMID: 32327202.
- Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun*. 2021;12(1):2506. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-22781-1>. PubMed PMID: 33947851.
- Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyani S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. Covid-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol*. 2020;31(3):e2176. PubMed PMID: 33022818.
- Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):308–10. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>. PubMed PMID: 32273593.
- Wiese OJ, Allwood BW, Zemlin AE. COVID-19 and the renin-angiotensin system (RAS): a spark that sets the forest alight? *Med Hypotheses*. 2020;144:110231. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110231>. PubMed PMID: 33254538.
- Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020;76:14–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>. PubMed PMID: 32336612.
- Fraga-Silva RA, Costa-Fraga FP, de Sousa FB, Alenina N, Bader M, Sinisterra RD, et al. An orally active formulation of angiotensin-(1–7) produces an antithrombotic effect. *Clinics (São Paulo)*. 2011;66(5):837–41. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1807-59322011000500021>. PubMed PMID: 21789389.
- Fraga-Silva RA, Pinheiro SVB, Gonçalves ACC, Alenina N, Bader M, Santos RAS. The antithrombotic effect of angiotensin-(1–7) involves Mas-mediated NO release from platelets. *Mol Med*. 2008;14(1–2):28–35. doi: <http://dx.doi.org/10.2119/2007-00073.Fraga-Silva>. PubMed PMID: 18026570.
- Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292(1):C82–97. doi: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpcell.00287.2006>.
- Malha L, Mueller FB, Pecker MS, Mann SJ, August P, Feig PU. COVID-19 and the renin-angiotensin system. *Kidney Int Rep*. 2020;5(5):563–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2020.03.024>. PubMed PMID: 32292865.
- Long DA, Price KL, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. How does angiotensin II cause renal injury? *Hypertension*. 2004;43(4):722–3. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.0000120964.22281.3e>. PubMed PMID: 14967828.
- Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: possible mechanisms. *J Card Fail*. 2020;26(6):470–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>. PubMed PMID: 32315733.
- Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020;142(1):68–78. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>. PubMed PMID: 32293910.
- Panitchote A, Mehkri O, Hasting A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1)
- Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(1):250–6. doi: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26232>. PubMed PMID: 32592501.
- Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(1):209–18. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>. PubMed PMID: 32416116.
- Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):161–76. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2020060897>. PubMed PMID: 33067383.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829–38. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>. PubMed PMID: 32247631.
- Fominskiy EV, Scandroglio AM, Monti G, Calabrò MG, Landoni G, Dell'acqua A, et al. Prevalence, characteristics, risk factors, and outcomes of invasively ventilated COVID-19 patients with acute kidney injury and renal replacement therapy. *Blood Purif*. 2021;50(1):102–9. doi: <http://dx.doi.org/10.1159/000508657>. PubMed PMID: 32659757.

28. Samaan F, Paula EC, Lima Souza FBG, Mendes LFC, Rossi PRG, Freitas RAP, et al. COVID-19-associated acute kidney injury patients treated with renal replacement therapy in the intensive care unit: a multicenter study in São Paulo, Brazil. *PLoS One*. 2022;17(1):e0261958. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0261958>. PubMed PMID: 35030179.
29. Chen YT, Shao SC, Hsu CK, Wu IW, Hung MJ, Chen YC. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24(1):346. doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03009-y>. PubMed PMID: 32546191.
30. Zamoner W, Santos CADS, Magalhães LE, Oliveira PGS, Balbi AL, Ponce D. Acute kidney injury in COVID-19: 90 days of the pandemic in a Brazilian Public Hospital. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:622577. doi: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.622577>. PubMed PMID: 33634152.
31. Roushani J, Thomas D, Oliver MJ, Ip J, Tang Y, Yeung A, et al. Acute kidney injury requiring renal replacement therapy in people with COVID-19 disease in Ontario, Canada: a prospective analysis of risk factors and outcomes. *Clin Kidney J*. 2021;15(3):507–16. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfab237>. PubMed PMID: 35198157.