

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

SIRLEI RICARTE BENTO GOTO

**PREDITORES DE INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES  
HOSPITALIZADOS POR COVID-19**

São Carlos

2024

SIRLEI RICARTE BENTO GOTO

**PREDITORES DE INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES  
HOSPITALIZADOS POR COVID-19**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Enfermagem do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sofia Cristina Iost Pavarini

Coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Fabiana de Souza Orlandi

Apoio financeiro: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – (CAPES-001) (n<sup>o</sup>. 88887.484929/2020-00)

São Carlos

2024



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

---

**Folha de Aprovação**

---

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Sirlei Ricarte Bento Goto, realizada em 10/05/2024.

**Comissão Julgadora:**

Profa. Dra. Sofia Cristina Iost Pavarini (UFSCar)

Profa. Dra. Bruna Moretti Luchesi Kwiatkoski (UFMS)

Profa. Dra. Rita de Cassia Helu Mendonça Ribeiro (FAMERP)

Profa. Dra. Keika Inouye (UFSCar)

Profa. Dra. Élen dos Santos Alves (UFSCar)

O Relatório de Defesa assinado pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem.

À minha família, e  
ao meu esposo, Leandro Seiji Goto.

## AGRADECIMENTOS

À minha fonte inesgotável de forças para nunca desistir, meus amados pais, Lúcia e Noé, meus queridos irmãos, Cecília, Sebastião, José Geraldo e Maria Helena.

Ao meu dedicado esposo, por toda a paciência e carinho, por todo o amor e companheirismo. Você é minha grande inspiração para dar o meu melhor em tudo o que faço.

À memória de meus amados avós paternos e maternos, em especial à Aparecida e ao Benedito, que sempre serão pessoas extremamente especiais em minha vida, minha gratidão por tudo.

À minha querida amiga/mãe de coração, Lúcia Maria Leite Brasil, gratidão enorme por tudo, você é uma pessoa excepcional.

Aos meus estimados amigos, Letícia, Carla, Anna Paula, Gengis, Adriano, Gilmar, Jaqueline, Hatano, Jhony, Maiko, Érica, Julian, Bruna, Luiz, Maria Luzia, Flávia, Amanda, Leonardo, Michele, Milena, Thais, Grazielle, em especial Guilherme Olivatto, pela constante motivação.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Sofia Cristina Iost Pavarini, pela honra de tê-la como orientadora. Por todos os ensinamentos, pela dedicação com constante presença em todos os momentos, com apoio, incentivo, trazendo sabedoria e calma nas horas de dificuldade, contribuindo sempre com muito conhecimento e profissionalismo neste trabalho, bem como na iniciação científica e no mestrado.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Fabiana, por ser minha inspiração e guia nessa importante trajetória junto à temática da nefrologia e pela coorientação desta tese.

Aos membros titulares e suplentes da comissão de avaliação do exame de qualificação, Prof. Dr. José Abrão Cardeal da Costa, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Márcia Regina Cominetti, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Luciana Kusumota e Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Keika Inouye, pelas valiosas contribuições.

Aos membros titulares e suplentes da comissão examinadora da defesa da tese, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rita de Cassia Helu Mendonça Ribeiro, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Bruna Moretti Luchesi Kwiatkoski, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Keika Inouye, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Élen dos Santos Alves, Prof. Dr. José Abrão Cardeal da Costa, Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Márcia Regina Cominetti e Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Daniella Pires Nunes.

Ao Grupo de Pesquisa Saúde e Envelhecimento, sob coordenação da Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Sofia, por tanto aprendizado no tocante à pessoa idosa e seu cuidador, incluindo o cuidado e saúde mental. Em especial, à Nathalia, Larissa e Marielli, por todas as contribuições e apoio.

À querida e admirável Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Carolina Ottaviani, minha eterna gratidão por todo o ensinamento provido em toda essa trajetória acadêmica. Sempre será lembrada por ensinar e dar o melhor de si com muita ética.

Ao Arthur, pela contribuição no preparo para as análises estatísticas, e Aline, pelo apoio na coleta de dados, além das valorosas contribuições para a construção deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Henrique Potti, por abrir as portas para a iniciação deste projeto, contribuindo com seu vasto conhecimento e fazendo parte ativamente da construção deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem e a todos os professores e colegas que contribuíram compartilhando seu conhecimento e companheirismo nesta jornada.

Ao Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos-SP (HU-UFSCar), Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH). Em especial à equipe de Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP), por apoiar todas as etapas da coleta de dados com tanto carinho e cuidado, em especial à Renata, por toda a disponibilidade e apoio.

À Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior – CAPES (001), pela bolsa de doutorado.

## RESUMO

**Introdução:** A injúria renal aguda é um dos agravos mais complexos em pacientes hospitalizados com COVID-19. No entanto, os preditores de injúria renal aguda associados à COVID-19 ainda não são bem compreendidos. **Objetivo:** Investigar a incidência e os fatores preditores de desenvolvimento de injúria renal aguda em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e grave em período de internação de sete dias em um hospital universitário do interior paulista. **Métodos:** Trata-se de estudo quantitativo, de coorte retrospectivo, em uma série temporal de sete dias. Foram extraídas informações de prontuários de indivíduos acima de 18 anos (n= 360), diagnosticados com COVID-19 com admissão no período de 01 março de 2020 a 31 março de 2021 no setor de hospitalização. A injúria renal aguda foi definida com base nas diretrizes da *Kidney Disease Improving Global Outcomes*. Foram coletados dados sociodemográficos (idade, faixa etária, sexo, cor da pele, estado civil e escolaridade), das condições clínico-laboratoriais (gravidade da COVID-19, estágios da injúria renal aguda, índice de comorbidade de Charlson, hipertensão, diabetes mellitus, infarto do miocárdio, doença pulmonar crônica, dislipidemia, insuficiência cardíaca, doença vascular cerebral, diabetes mellitus com complicações, demência, câncer, úlcera peptídica, doença hepática leve, hemiplegia, doença vascular periférica, artrite reumatoide, síndrome da imunodeficiência adquirida, óbito, saturação periférica de oxigênio, oxigênio suplementar na admissão, ureia, creatinina sérica, taxa de filtração glomerular estimada, albumina, hemoglobina, leucócitos, linfócitos, plaquetas, proteína C reativa, dímero D). Todos os preceitos éticos foram respeitados. **Análise estatística:** A probabilidade de desenvolver injúria renal aguda em pacientes hospitalizados com COVID-19 foi analisada pela curva de sobrevida de Kaplan-Meier, e o teste de *log-rank* foi utilizado para a comparação entre as curvas. Para a análise dos fatores associados ao risco de desenvolver injúria renal aguda, foi realizada a análise multivariada de Cox. **Resultados:** Foram incluídos neste estudo 360 pacientes sem injúria renal aguda na admissão hospitalar. Desses, 36 (10%) desenvolveram injúria renal aguda em sete dias de observação. A análise de sobrevida demonstrou que houve diferença significativa na incidência de injúria renal aguda nos grupos idade maior ou igual a 60 anos (p=0,02), sexo masculino (p=0,04), hipertensão (p<0,01), diabetes mellitus (p=0,04) e insuficiência cardíaca (p<0,01). A regressão multivariada confirmou que idade (HR 1,027; IC95% 1,003-1,051; p=0,03), níveis séricos de creatinina na admissão (HR 17,795; IC95% 4,104-77,156; p<0,01) e proteína C reativa na admissão (HR 1,052; IC95% 1,009-1,098; p=0,02) foram fatores associados ao risco de desenvolvimento de injúria renal aguda em pacientes internados com

COVID-19. **Conclusão:** A incidência de injúria renal aguda em pacientes internados com COVID-19 foi de 10,0%, e idade, níveis séricos elevados de creatinina e proteína C reativa foram os fatores associados ao risco de desenvolvimento de injúria renal aguda em pacientes internados com COVID-19. Os resultados poderão auxiliar nas estratégias de cuidado de pacientes que tiveram COVID-19 e que desenvolveram IRA após um período de internação de sete dias. Traz evidências da importância da saúde renal de pacientes com COVID-19 e da necessidade de acompanhamento desses pacientes pós-alta hospitalar, dando continuidade a essa importante linha de investigação.

**Palavras-chave:** Atenção Terciária à Saúde; COVID-19; Hospitalização; Injúria Renal Aguda.

## ABSTRACT

**Introduction:** Acute kidney injury is one of the most complex conditions in patients hospitalized with COVID-19. However, predictors of acute kidney injury associated with COVID-19 are not yet well understood. **Objective:** To investigate the incidence and predictive factors for the development of acute kidney injury in patients hospitalized with moderate and severe COVID-19 during a seven-day hospitalization period at a university hospital in the countryside of São Paulo. **Methods:** This is a quantitative, retrospective cohort study, in a seven-day time series. Information was extracted from medical records of individuals over 18 years old (N= 360), diagnosed with COVID-19 and admitted between March 2020 and March 2021 in the hospitalization sector. Acute kidney injury was defined based on the Kidney Disease Improving Global Outcomes guidelines. Sociodemographic data (age, age range, sex, skin color, marital status and education) and clinical and laboratory conditions (severity of COVID-19, stages of acute kidney injury, Charlson comorbidity index, hypertension, diabetes mellitus, myocardial infarction, chronic lung disease, dyslipidemia, heart failure, cerebrovascular disease, diabetes mellitus with complications, dementia, cancer, peptide ulcer, mild liver disease, hemiplegia, peripheral vascular disease, rheumatoid arthritis, acquired immunodeficiency syndrome, death, peripheral oxygen saturation, supplemental oxygen on admission, urea, serum creatinine, estimated glomerular filtration rate, albumin, hemoglobin, leukocytes, lymphocytes, platelets, c-reactive protein, D-dimer) were collected. All ethical precepts were respected. **Statistical analysis:** The probability of developing acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 was analyzed using the Kaplan-Meier survival curve, and the log-rank test was used to calculate its statistical significance. To analyze factors associated with the risk of developing acute kidney injury, Cox multivariate analysis was performed. **Results:** A total of 360 patients without acute kidney injury at hospital admission were included in this study. Of these, 36 (10%) developed acute kidney injury within seven days of observation. There was a significant difference in the incidence of acute kidney injury in groups aged greater than or equal to 60 years ( $p=0.02$ ), sex ( $p=0.04$ ), hypertension ( $p<0.01$ ), diabetes mellitus ( $p=0.04$ ) and heart failure ( $p<0.01$ ). Multivariate analysis confirmed that age (HR 1.027; 95%CI 1.003-1.051;  $p=0.03$ ), serum creatinine levels (HR 17.795; 95%CI 4.104-77.156;  $p<0.01$ ) and C-reactive protein on admission (HR 1.052; 95%CI 1.009-1.098;  $p=0.02$ ) were factors associated with the risk of developing acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. **Conclusion:** The incidence of acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 was 10.0%, and age, high serum creatinine and C-reactive protein levels were factors associated with the risk of developing acute kidney injury in hospitalized patients with

COVID-19. The results may assist in care strategies for patients who had COVID-19 and who developed AKI after a seven-day hospitalization period. Provides evidence of the importance of kidney health in patients with COVID-19 and the need to monitor these patients after hospital discharge, continuing this important line of investigation.

**Keywords:** Acute Kidney Injury; COVID-19; Hospitalization; Tertiary Health Care.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 01 - Fluxograma da síntese do procedimento de seleção de prontuários. São Carlos, SP, Brasil, 2023.....	34
Figura 02 - Gráfico de representação de curvas de sobrevida livre de injúria renal aguda pelo método de Kaplan-Meier em pacientes hospitalizados com COVID-19 de acordo com a gravidade da COVID-19 (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023.....	44
Figura 03 - Gráfico de representação de curvas de sobrevida livre de injúria renal aguda pelo método de Kaplan-Meier em pacientes hospitalizados com COVID-19 de acordo com a faixa etária (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023.....	45
Figura 04 - Gráfico de representação de curvas de sobrevida livre de injúria renal aguda pelo método de Kaplan-Meier em pacientes hospitalizados com COVID-19 de acordo com sexo (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023.....	46
Figura 05 - Gráfico de representação de curvas livre de injúria renal aguda pelo método de Kaplan-Meier em pacientes hospitalizados com COVID-19 de acordo com hipertensão arterial sistêmica (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023.....	47
Figura 06 - Gráfico de representação de curvas livre de injúria renal aguda pelo método de Kaplan-Meier em pacientes hospitalizados com COVID-19 de acordo com diabetes mellitus (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023.....	48
Figura 07 - Gráfico de representação de curvas livre de injúria renal aguda pelo método de Kaplan-Meier em pacientes hospitalizados com COVID-19 de acordo com insuficiência cardíaca (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023.....	49

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição da amostra segundo as características sociodemográficas (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023.....	39
Tabela 2 - Distribuição da amostra segundo as características clínico-laboratoriais (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023.....	40
Tabela 3 - Características gerais dos pacientes com injúria renal aguda segundo as características sociodemográficas e clínico-laboratoriais (n=36). São Carlos, SP, Brasil, 2023.....	41
Tabela 4 - Análise de sobrevida sem ocorrência de injúria renal aguda nos pacientes internados com COVID-19 a partir do método de Kaplan-Meier. (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023.....	42
Tabela 5 - Modelo com todas as variáveis de regressão dos fatores preditores de injúria renal aguda em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e grave. São Carlos, São Paulo, Brasil, 2023.....	49
Tabela 6 - Modelo final de regressão multivariável de Cox dos fatores preditores de injúria renal aguda em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e grave (*n=292). São Carlos, 2023.....	50

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACE-2 - Enzima Conversora de Angiotensina do tipo 2
- AIC - Critério de Informação de Akaike
- AIDS - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- AINEs - Anti-Inflamatórios Não Esteroides
- APOL1 - Apolipoproteína L1
- BRA - Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina
- CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior
- COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*
- CrS - Creatinina sérica
- DM - Diabetes Mellitus
- DP - Desvio Padrão
- DPC - Doença Pulmonar Crônica
- DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
- DRA - Doença Renal Aguda
- DRC - Doença Renal Crônica
- DVC - Doença Vascular Cerebral
- DVP - Doença Vascular Periférica
- EBSERH - Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares
- ELSA - Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
- EUA - Estados Unidos da América
- GEP - Gerência de Ensino e Pesquisa
- HAS - Hipertensão Arterial Sistêmica
- HR - *Hazard Ratio*
- HU-UFSCar - Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos
- IC - Insuficiência Cardíaca
- ICC - Índice de Comorbidade de Charlson
- IECA - Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina
- IL-6 - Interleucina-6
- IRA - Injúria Renal Aguda
- KDIGO - *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*
- MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease*
- MEC - Ministério da Educação

NEVS - Núcleo Executivo de Vigilância em Saúde  
OMS - Organização Mundial da Saúde  
PCR - Proteína C Reativa  
PPGenf - Programa de Pós-Graduação em Enfermagem  
qSOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*  
RNA - Ácido Ribonucleico  
SARS-CoV-2 - Síndrome Respiratória Aguda Grave-coronavírus-2  
SBN - Sociedade Brasileira de Nefrologia  
SDRA - Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo  
SpO<sub>2</sub> - Saturação Periférica de O<sub>2</sub>  
SRAA - Sistema Renina-Angiotensina Aldosterona  
SUS - Sistema Único de Saúde  
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TFGe - Taxa de Filtração Glomerular Estimada  
TMPRSS2 - Enzima Protease Serina Transmembranar 2  
TRS - Terapia Renal Substitutiva  
UFSCar - Universidade Federal de São Carlos  
UTI - Unidade de Terapia Intensiva  
VM - Ventilação Mecânica  
WHO - *World Health Organization*

## SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO .....	17
1 INTRODUÇÃO .....	19
1.1 COVID-19: transmissão e implicações clínicas .....	20
1.2 Injúria renal aguda.....	22
1.3 Injúria renal aguda e a COVID-19 .....	23
1.4 Justificativa .....	29
2 OBJETIVOS .....	30
2.1 Geral.....	31
2.2 Específicos .....	31
3 MÉTODO.....	32
3.1 Delineamento e local de estudo.....	33
3.2 Critérios de inclusão.....	33
3.3 Critérios de exclusão .....	33
3.4 População e amostra.....	33
3.5 Extração de informações dos prontuários .....	34
3.6 Variáveis .....	34
3.8 Procedimentos éticos.....	36
3.9 Análise dos dados.....	37
4 RESULTADOS .....	38
3.1 Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 moderada e grave em um período de internação de sete dias .....	39
3.2 Incidência, características gerais e análise de sobrevida de injúria renal aguda em pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 moderada e grave em um período de internação de sete dias.....	41
3.3 Fatores preditores associados ao desfecho de injúria renal aguda em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e grave no período de internação de sete dias.....	49
4 DISCUSSÃO.....	51
4.1 Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 moderada e grave em um período de internação de sete dias .....	52
4.2 Incidência, características gerais e análise de sobrevida de injúria renal aguda em pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 moderada e grave em um período de internação de sete dias.....	55
4.3 Fatores preditores associados ao desfecho de injúria renal aguda em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e grave no período de internação de sete dias.....	62
5 CONCLUSÃO .....	70
6 REFERÊNCIAS .....	72

7 ANEXOS.....	86
ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos .....	87
ANEXO B - Aprovação do Núcleo Executivo de Vigilância em Saúde.....	94
ANEXO C - Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos .....	95
ANEXO D - Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	96

**APRESENTAÇÃO**

Ao ingressar no curso de graduação em gerontologia pela Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), São Paulo, em 2014, conheci a Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Fabiana de Souza Orlandi, e tive a oportunidade de participar de atividades de extensão junto ao Serviço de Nefrologia da Santa Casa e iniciar pesquisas relacionadas à Doença Renal Crônica (DRC). Fui bolsista de iniciação científica PIBIC-CNPq, investigando o impacto do uso de aplicativo computacional para pessoas idosas em tratamento dialítico, sob orientação da Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Sofia Cristina Iost Pavarini e coorientação da Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Fabiana de Souza Orlandi e da Dr<sup>ª</sup>. Ana Carolina Ottaviani. Participei de um projeto que envolveu também o Departamento de Computação da UFSCar, sob supervisão da Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Vânia Paula de Almeida Neris.

No mestrado, realizado no Programa de Pós-Graduação em Enfermagem (PPGEnf), desenvolvi um trabalho com o fomento da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES) e, posteriormente, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, com o objetivo de rastrear a DRC em pessoas idosas cuidadoras cadastradas nos serviços de Atenção Primária à Saúde de um município paulista e identificar os fatores associados. Este trabalho teve a orientação da Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Sofia Cristina Iost Pavarini e coorientação da Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Fabiana de Souza Orlandi.

No doutorado, daria continuidade às investigações relacionadas à DRC em pessoas idosas, porém, devido às restrições impostas como medidas de contingência da COVID-19, um novo projeto de pesquisa foi desenhado, pois não seria possível dar continuidade às coletas de dados nos domicílios dos participantes. Com a pandemia, novas perguntas de pesquisa relacionadas às questões renais trouxeram inquietações ao nosso grupo de pesquisa: qual seria o impacto da COVID-19 na saúde renal de pacientes hospitalizados? Mais especificamente nos interessava investigar a incidência de Injúria Renal Aguda (IRA) em pacientes internados com COVID-19 e os fatores preditores de ocorrência de IRA nesses pacientes. Mundialmente, pouco se sabia sobre a pandemia e seus impactos, e muitas pesquisas se originaram a partir desse novo cenário. Assim, foi desenvolvida esta tese, cujo objetivo foi analisar a incidência e os fatores preditores de desenvolvimento de IRA em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e grave em um período de internação de sete dias em hospital universitário do interior paulista.



### 1.1 COVID-19: transmissão e implicações clínicas

Com a globalização, o mundo passou por mudanças significativas ao longo do século passado, com urbanização e maior exploração do meio ambiente que elevaram a probabilidade de ocorrer pandemias (Jones *et al.*, 2008). O surto de pneumonia desconhecida, que surgiu ao final de 2019, inicialmente na cidade de Wuhan, na China, rapidamente atingiu o *status* de pandemia, apresentando alto impacto para a saúde pública em todo mundo (Liu *et al.*, 2021), conforme declarado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020. Foi denominada de COVID-19 pela OMS, a partir da nomenclatura do vírus causador da doença, da família coronavírus, e nomeada Síndrome Respiratória Aguda Grave - coronavírus-2 (SARS-CoV-2) pelo *International Committee on Taxonomy of Viruses* (Gorbalenya *et al.*, 2020).

Conforme a OMS (World Health Organization, 2021), até 14 de abril de 2021, foram notificados globalmente 2.951.832 mortes e 136.996.364 casos confirmados de COVID-19 (*World Health Organization (WHO) Coronavirus (COVID-19) Dashboard*). Na mesma data, no Brasil, foram registradas 361.884 mortes e 13.673.507 casos da doença (Coronavírus Brasil). Em novembro de 2023, dados mostram que as mortes por COVID-19 mais que triplicaram mundialmente no período de quase dois anos, totalizando 6.987.222, ao passo que os casos notificados da doença mais que quintuplicaram, chegando a 772.386.069 (*WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*). No Brasil, as mortes por COVID-19 mais que duplicaram, atingindo 707.116 e 37.519.960 casos notificados (Coronavírus Brasil, 2023).

A evolução da COVID-19 para uma condição crítica se mostrou mais propensa, dependendo das características de alguns grupos de pessoas. Grupos de risco foram compostos por indivíduos com problemas de saúde, como obesidade, cardiopatias, câncer, pacientes transplantados de órgãos sólidos, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), doenças respiratórias crônicas, doenças imunodepressoras, DRC e/ou ter idade avançada (Casella *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020; Zhou; Zhang; Qu, 2020).

A COVID-19 pode se manifestar de forma sintomática, na qual alguns dos sintomas mais frequentes são: febre, tosse, mialgia, fadiga, coriza, cefaleia, hemoptise e diarreia (Huang *et al.*, 2020; Yuki; Fujiogi; Koutsogiannaki, 2020). Contudo, há casos assintomáticos que podem contribuir, significativamente, para o aumento da disseminação do vírus (Borges, 2020; Byambasuren *et al.*, 2020; Xavier *et al.*, 2020; Yanes-Lane *et al.*, 2020; Armaly; Kinaneh; Skorecki, 2021), exigindo medidas profiláticas mais rigorosas. As determinações apontadas

como prevenção e contenção da disseminação do vírus são higienização das mãos, uso de equipamento de proteção para vias respiratórias, isolamento social, quando possível, e distanciamento mínimo de um metro entre pessoas para evitar o contato com o vírus (Ministério da Saúde, 2021). A transmissão desse vírus ocorre, principalmente, pela via respiratória, de uma pessoa para outra, por meio de gotículas projetadas por tosse ou espirros ou por contato com objetos contaminados (Borges, 2020; Huang *et al.*, 2020; Kapp *et al.*, 2021; Parasher, 2021).

Em contato com o hospedeiro, por meio de receptores existentes em sua superfície, o vírus se funde à célula. O SARS-CoV-2 apresenta em sua estrutura quatro proteínas: spike (S); envelope (E); nucleocapsídeo (N); e membrana (M). Destaca-se a proteína S, localizada na superfície do vírus, composta pelas subunidades S1 e S2, sendo que S1 é responsável pela ligação ao receptor, sendo também vital para determinar o tropismo celular, e S2 é responsável pela fusão das membranas vírus-célula. Por sua vez, no corpo humano, a proteína chamada enzima conversora de angiotensina do tipo 2 (ACE-2) é tida como receptora da proteína S, tornando possível a adesão e entrada do SARS-CoV-2, promovida também pela atividade protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2). Em seguida, o ácido ribonucleico (RNA) é introduzido na célula, e após a codificação de proteína, ocorre o processo de replicação do vírus (Li *et al.*, 2003; Borges, 2020; Cascella *et al.*, 2020; Hoffmann *et al.*, 2020; Lagunas-Rangel; Chávez-Valencia, 2021; Yuki; Fujiogi; Koutsogiannaki, 2020; Ou *et al.*, 2020; Parasher, 2021; Smarz-Widelska *et al.*, 2021; Ahmadian *et al.*, 2021; Adamczak; Surma; Wiecek, 2022).

Em contrapartida, uma resposta imunológica aciona a produção de citocinas pró-inflamatórias e a indução da morte celular inflamatória; essa reação, quando exacerbada, é chamada de tempestade de citocinas (Hu *et al.*, 2020; Jose; Manuel, 2020; Parasher, 2021; Kapp *et al.*, 2021; Karki; Kanneganti, 2022). Uma vez que a ACE-2 é expressa por diversas células do corpo humano, esse processo resulta em disfunção de múltiplos órgãos, afetando não apenas o sistema respiratório, mas também o gastrointestinal, o cardiovascular, o hepático e o renal (Yuki; Fujiogi; Koutsogiannaki, 2020; Ahmadian *et al.*, 2021; Kapp *et al.*, 2021; Mir *et al.*, 2021; Ou *et al.*, 2020; Parasher, 2021). Com relação aos rins, destacamos a IRA, definida como uma abrupta disfunção renal, considerada uma frequente complicação em pacientes hospitalizados, contribuindo para a gravidade da doença (Chawla *et al.*, 2017; Kellum *et al.*, 2012, 2021). As interações desses múltiplos distúrbios agravam, consideravelmente, o quadro clínico dos pacientes, aumentando o risco de morbidade e mortalidade (Nadim *et al.*, 2020; Fang; Karakiulakis; Roth, 2020; Kunutsor; Laukkanen, 2020; Mir *et al.*, 2021).

## 1.2 Injúria renal aguda

Segundo as diretrizes da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*, o critério para IRA é um aumento de creatinina sérica (CrS) a partir de 0,3 mg/dL dentro de 48 horas ou aumento de 1,5 a 1,9 vez no valor da CrS basal em até sete dias (Kellum *et al.*, 2012, 2021). Essa definição é mundialmente utilizada na prática clínica e para desenvolvimento de estudos (Pei *et al.*, 2020; Duff; Murray, 2020; Nadim *et al.*, 2020; Costa *et al.*, 2021; Passoni *et al.*, 2022; Sabaghian *et al.*, 2022).

No entanto, IRA é um comprometimento renal que abarca diversos contextos clínicos/fisiopatológicos que devem ser considerados. A ocorrência da IRA pode ser pré-renal em decorrência de desequilíbrio na perfusão renal ou pós-renal, quando ocorre a oclusão do trato urinário. A origem da IRA pode ser adquirida na comunidade ou durante a hospitalização, e abrange uma diversidade de fatores que podem impactar na redução da filtração glomerular. De forma geral, a IRA adquirida na comunidade, na maioria das vezes, é pré-renal, sendo mais comum, devido às complicações em pacientes mais velhos, quadros de desidratação ou medicamentos com potencial de comprometimento renal. Contudo, a IRA adquirida no período de hospitalização tende a ser mais grave, com origem intrínseca (Dellepiane; Leventhal; Cravedi, 2020).

A IRA reflete aumento da necessidade de internação, Unidade de Terapia Intensiva (UTI), terapia renal substitutiva (TRS), risco aumentado de DRC e elevados custos financeiros associados (Hoste *et al.*, 2018). Em países de alta renda, a maior propensão ao desenvolvimento de IRA ocorre em pessoas idosas, com DM ou doença cardiovascular, que, após complicações por essas condições de saúde, são hospitalizados e submetidos a tratamento que pode culminar no desenvolvimento da lesão. Em contraponto, em países de baixa renda, a IRA adquirida na comunidade é mais comum (Hoste *et al.*, 2018; Kellum *et al.*, 2021).

Com relação aos fatores de risco, são observados fatores modificáveis, como desidratação, depleção de volume intravascular, hipotensão, anemia, hipóxia e utilização de agentes nefrotóxicos, e os fatores não modificáveis são comorbidades crônicas, sexo e idade. Não menos importantes, citam-se fatores modificáveis como saneamento inadequado, consumo de água não tratada, controle inadequado de parasitas e vetores com potencial de infecção, insuficiência em relação ao orçamento de saúde, falta de recursos humanos de saúde, de serviços de saúde e de hospitais (Hoste *et al.*, 2018; Kellum *et al.*, 2021). Destaca-se, ainda, a sepse, identificada como um fator desencadeador de IRA em UTI (Dellepiane; Leventhal;

Cravedi, 2020), principalmente em pacientes com idade avançada com DRC, DM, insuficiência cardíaca (IC), câncer e doença hepática.

A progressão de IRA foi investigada em estudo realizado a partir de avaliação de 1.200 prontuários de pacientes hospitalizados no período de 2009 a 2012 disponíveis na Divisão de Nefrologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo. Foram excluídos 993 pacientes após avaliação de legibilidade para o estudo, e a amostra final foi constituída por pessoas idosas ( $70,1 \pm 13,1$ ), sendo 53,6% do sexo masculino. A ocorrência de DRC pós alta em pacientes com IRA foi em 63,8% dos pacientes internados em enfermaria, 20,3% dos pacientes em UTI e 15,9% dos pacientes internados em pronto-socorro. A IRA desencadeada por sepse com progressão para DRC ocorreu em 67,18% dos pacientes com IRA (Pereira *et al.*, 2017).

### **1.3 Injúria renal aguda e a COVID-19**

Taxas mais altas de IRA foram observadas em pacientes hospitalizados com COVID-19 (30,6%), quando comparados a pacientes hospitalizados sem COVID-19 (18,2%). Os dados são provenientes de estudo de coorte realizado em New Haven, nos Estados Unidos da América (EUA). Entre os hospitalizados nos seis hospitais do sistema de saúde de New Haven, foram incluídos 22.122, sendo que 2.600 possuíam COVID-19 e 19.522 não possuíam. Pacientes com IRA em COVID-19 tiveram maior frequência de TRS, progressão para IRA mais grave, e a recuperação de IRA até o momento da alta hospitalar foi menor (Moledina *et al.*, 2021). De acordo com os autores, a ocorrência de IRA na admissão não foi diferente entre os pacientes com e sem COVID-19; dessa forma, o aumento da IRA em paciente com COVID-19 ocorreu durante o período de hospitalização.

A IRA por COVID-19 é multifatorial, relacionada de forma direta e indireta à ação do vírus, com mecanismos que se sobrepõem, aumentando a gravidade da doença (Smaz-Widelska *et al.*, 2021; Bayrakci *et al.*, 2022; Ray; Reddy, 2023; Teixeira *et al.*, 2022). Em pacientes com COVID-19, a IRA pode ser desencadeada por mecanismos fisiopatológicos importantes, como desidratação devido à febre (temperatura  $>38,5^{\circ}\text{C}$ ), náusea, vômito ou diarreia, que são comuns em pacientes com COVID-19 (Adamczak; Surma; Wiecek, 2022). Nos rins, a expressão da proteína ECA-2 se mostra numerosa, principalmente em podócitos, células mesangiais, epitélio parietal da cápsula de Bowman, borda em escova das células proximais e ducto coletor (Yuki; Fujiogi; Koutsogiannaki, 2020; Peclý *et al.*, 2021; Sabaghian *et al.*, 2022), e esse efeito viral direto pode causar variados graus de lesão (Teixeira *et al.*, 2022).

A ligação do SARS-CoV-2 à ECA-2 pode levar à redução da atividade da ECA-2, causando desequilíbrio fisiológico da ECA/ACE-2 e afetando as implicações protetoras da angiotensina-(1-7), além de acúmulo de angiotensina-II. Essa desregulação provoca distúrbio glomerular, vasoconstrição e inflamação, culminando em IRA (Gabarre *et al.*, 2020; Nadim *et al.*, 2020; Ni *et al.*, 2020; Pecly *et al.*, 2021; Smarz-Widelska *et al.*, 2021; Armaly; Kinaneh; Skorecki, 2021; Wishahi; Kamal, 2022; Hilton *et al.*, 2022). Além disso, estado hipercoagulativo induzido pela falta de efeitos antitrombóticos da angiotensina-(1-7) poderia causar microangiopatia renal capaz de causar IRA (Ahmadian *et al.*, 2021).

A interação entre a proteína S e o receptor ACE-2 pode acarretar o desequilíbrio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O SRAA é um sistema endócrino que desempenha a função de regulação da pressão arterial, homeostase de fluidos, função renal e desempenho cardíaco, e a desestabilização desse sistema pode acarretar dano renal (Hamming *et al.*, 2007; Pecly *et al.*, 2021; Armaly; Kinaneh; Skorecki, 2021; Dousdampanis *et al.*, 2023).

Ademais, em consequência da ação das citocinas, a miocardite viral aguda e a cardiomiopatia podem levar a uma redução da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), por meio de alterações hemodinâmicas. Assim, a síndrome cardiorrenal consiste em desestabilidade hemodinâmica que, devido à disfunção de um órgão, acarreta danos ao outro, e esse desequilíbrio pode acarretar hipoperfusão e congestão renal (Rangaswami *et al.*, 2019; Ronco; Reis, 2020; Pecly *et al.*, 2021; Wishahi; Kamal, 2022; Dousdampanis *et al.*, 2023). Também é importante mencionar a lesão por *crosstalk* rins-pulmões, uma vez que a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) por SARS-CoV-2 está relacionada a danos alveolares e tubulares (Ronco, 2016; Husain-Syed; Slutsky; Panitchote *et al.*, 2019; Joannidis *et al.*, 2020; Pecly *et al.*, 2021; Hilton *et al.*, 2022).

Outro fator importante a destacar é a rabdomiólise desencadeada pela COVID-19. A rabdomiólise foi associada à liberação maciça de mioglobina na circulação sistêmica, com mioglobinúria e adição de ferro nas células tubulares proximais, acarretando obstrução intratubular e ação direta da toxicidade nas células tubulares renais, causando lesão tubular aguda/necrose tubular aguda (Sharma *et al.*, 2020; Ng *et al.*, 2020; Pecly *et al.*, 2021; Adamczak; Surma; Wiecek, 2022; Hilton *et al.*, 2022; Sabaghian *et al.*, 2022; Wishahi; Kamal, 2022; Dousdampanis *et al.*, 2023). Além disso, a necrose tubular foi confirmada em exames de biópsias e autópsias realizadas em indivíduos com COVID-19 (Ng *et al.*, 2020; Sharma *et al.*, 2020; Al Abri; Burad; Al Wahaibi, 2023; Mahjani *et al.*, 2023).

Estudos sobre desenvolvimento de IRA em pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentam variações de incidência entre 7% (Cheng *et al.*, 2020) e 85% (Schaubroeck *et al.*, 2022). Estudos (Kanbay *et al.*, 2022; Hidayat *et al.*, 2023; Iglesias *et al.*, 2023; Narayanashetty *et al.*, 2023; Ray; Reddy, 2023; Shchepalina *et al.*, 2023; Terceros; Driemeier, 2023; Zhang *et al.*, 2023) apontam que, embora a IRA em pacientes com COVID-19 ainda não seja completamente elucidada, características predominantes nas amostras desses estudos podem interferir na taxa de desenvolvimento de IRA apresentada, como a predominância de pacientes com idade mais avançada (Almeida *et al.*, 2021; Contreras-Villamizar *et al.*, 2023), predominância do sexo masculino (Dehesa-López *et al.*, 2022; Ahsan *et al.*, 2023), maior frequência de HAS (Hirsch *et al.*, 2020; Yuasa *et al.*, 2022) e DM (Dehesa-López *et al.*, 2022; Yuasa *et al.*, 2022), e necessidade de UTI (Almeida *et al.*, 2021; Iglesias *et al.*, 2023).

Uma incidência de IRA de 8,9% foi apresentada em meta-análise que incluiu 20 artigos publicados entre 2019 e maio de 2020 envolvendo 6.945 pacientes da China, EUA, Itália e Reino Unido, com a maioria das pesquisas provenientes da China (80%) (Chen *et al.*, 2020). Este estudo apresentou uma variação de taxa de desenvolvimentos de IRA de 0,0 (Wang *et al.*, 2020) a 57,1% (Banerjee *et al.*, 2020). Os autores salientaram acerca do comprometimento da incidência devido à heterogeneidade clínica dos estudos, com dados incompletos dos pacientes ou estudos incluindo pacientes com fatores de risco aumentados para IRA, como estudo de caso com pacientes pós-transplante renal que confere alto risco devido à submissão de imunossupressão prolongada.

Outra meta-análise publicada em 2021 compreendendo 31 estudos, totalizando 27.500 pacientes com COVID-19, relatou variação de incidência de 0,5% a 76,7% em coortes compreendendo Bélgica, China, EUA, França, Itália, Marrocos e Reino Unido. Este estudo comparou a incidência de IRA em pacientes com COVID-19 com e sem SDRA. A incidência global de IRA foi de 26% dos pacientes. Contudo, a incidência de IRA foi estatisticamente maior entre pacientes com COVID-19 com SDRA, quando comparados com pacientes com COVID-19 sem SDRA (59% vs. 6%;  $p < 0,001$ ). Ainda, pacientes com IRA e SDRA apresentaram maior necessidade de TRS, quando comparados aos pacientes apenas com IRA (20% vs. 1%) (Alenezi *et al.*, 2021).

Uma revisão sistemática, realizada de novembro de 2019 a dezembro de 2021, analisando 42 estudos, encontrou uma alta variação no tamanho das amostras (420 a 54.173 casos confirmados de COVID-19), destacando que a incidência de IRA variou entre 4,3% e 36,4%. A ocorrência de IRA foi considerada preditora independente de óbito, em que a taxa de

mortalidade entre pacientes com IRA foi entre 50% a 93%. As variações ocorridas nas taxas de desenvolvimento de IRA podem estar relacionadas aos critérios de detecção de IRA, e os autores sugerem fortemente a utilização do critério KDIGO para identificação de IRA (Mallhi *et al.*, 2022).

Uma meta-análise abrangendo um período de novembro de 2019 a junho de 2020 avaliou 60 artigos, totalizando 43.871 pacientes com COVID-19. Os achados indicam a incidência de 19,45% de IRA entre os pacientes, e, entre esses, 39,4% realizaram TRS. Este estudo contou com a inclusão de todas as pesquisas que investigaram IRA em pacientes adultos e pediátricos com COVID-19, sem restrição de método de identificação de IRA. Foram excluídos relatos de casos, revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados, estudos em animais e estudos que não estivessem em inglês (Raina *et al.*, 2022).

Atualmente, ainda são publicados estudos relatando ampla variação nas taxas de IRA em pacientes hospitalizados com COVID-19, como elucidado por estudo de revisão da literatura que contemplou 13 artigos publicados entre os anos de 2020 e 2023. De acordo com os autores, a variação nas taxas de incidência em relação à IRA pode ter relação com a localização geográfica e a quantidade de pacientes gravemente doentes incluídos nos estudos. As taxas apresentadas neste estudo remetem à grande divergência entre IRA em pacientes hospitalizados com COVID-19 tratados ou não tratados em UTI (Terceros; Driemeier, 2023).

Uma meta-análise, na qual foram incluídos 55 estudos, publicados no período de dezembro de 2019 a junho de 2021, totalizando 3.175 pessoas com COVID-19, identificou 32 estudos realizados com adultos, conferindo 169.560 participantes com média de idade de 65,34. Incidência de IRA de 16,4% foi identificada a partir de 26 estudos envolvendo IRA com amostras com variação de tamanho de 5 a 154.170 participantes. Os autores apontaram morte geral de 34,8%, enquanto que a morte relacionada à IRA alcançou 68,4% (Koley; Bose; Mukherjee, 2023).

Em uma pesquisa estadunidense realizada com 22.122 pacientes, dentre eles 2.600 diagnosticados com COVID-19, destacou-se que são necessários mais estudos para maior compreensão da IRA desenvolvida em pacientes com COVID-19, visto que fatores tradicionais como hipotensão e medicamentos nefrotóxicos não foram suficientes para explicar a relação. Além disso, sugeriram que a COVID-19 apresenta mecanismos específicos para o desenvolvimento de IRA, como a ação direta do SARS-CoV-2 nos rins ou ação indireta como a inflamação (Moledina *et al.*, 2021). Na Jordânia, com uma amostra de 1.044 pacientes, 80,5%

dos pacientes com COVID-19 transferidos para UTI foram a óbito e, desses, 70,5% apresentaram IRA. Os autores chamaram a atenção para o uso de nefrotóxicos em decorrência da gravidade da COVID-19, impactando a incidência de IRA e, posteriormente, levando à mortalidade (Oweis *et al.*, 2022). De fato, o uso de nefrotóxico é apresentado como fator de risco independente para IRA em COVID-19 (Sang *et al.*, 2020; Contreras-Villamizar *et al.*, 2023).

Uma meta-análise, acerca do desenvolvimento de IRA em pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19, incluiu 30 estudos publicados desde o início até 10 de outubro de 2020, totalizando 22.385 pacientes. Encontrou que sexo masculino, DM, HAS, doença cardíaca isquêmica, IC, DRC, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença vascular periférica (DVP) e histórico de uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) foram fatores associados ao risco de IRA (Hidayat *et al.*, 2023).

Outra meta-análise, referente ao período de dezembro de 2019 a janeiro de 2023, na qual foram incluídos 39 estudos, totalizando 153.600 pacientes com COVID-19, relatou que 28.003 desses desenvolveram IRA, ou seja, 18,2%. Entre os critérios de inclusão, foram priorizados estudos com identificação de IRA a partir das diretrizes de KDIGO. Este estudo apresentou HAS, IC, DRC, SDRA e DM como fatores de risco para o desenvolvimento de IRA (Zhang *et al.*, 2023).

A IRA pode aumentar a necessidade de utilização de recursos tecnológicos hospitalares, tempo de permanência e mortalidade entre os indivíduos diagnosticados com COVID-19 (Selby *et al.*, 2020; Ng *et al.*, 2020; Phillips *et al.*, 2021; Mallhi *et al.*, 2022; Sullivan *et al.*, 2022; Ray; Sabaghian *et al.*, 2022; Reddy, 2023; Shchepalina *et al.*, 2023). Uma meta-análise abrangendo 28 estudos, totalizando 18.043 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19, afirma que a ocorrência de IRA é de, em média, globalmente e em UTI, 9,2% e 32,6%, respectivamente (Passoni *et al.*, 2022).

A função renal pós-alta em sobreviventes de IRA está associada ao risco de progressão do declínio renal em 10 anos, independentemente da gravidade da IRA (Sawhney *et al.*, 2017). Estudo realizado no Brasil com 375 pacientes em UTI por COVID-19 observou que, 15,7% foram submetidos à diálise por IRA e 22,3% dos pacientes sobreviventes receberam alta ainda dependentes de diálise (Samaan *et al.*, 2022). A IRA por COVID-19 pode impactar no declínio da função renal a longo prazo até quase um ano após os sintomas (Gu *et al.*, 2022). As complicações renais de pacientes com COVID-19, quando mantidas a longo prazo, podem

evoluir para DRC (Parikh, 2012; Duff; Chawla *et al.*, 2017; Sawhney *et al.*, 2017; Coca; Singanamala; Murray, 2020; Geetha *et al.*, 2022; Gu *et al.*, 2022; Turgut; Awad; Abdel-Rahman, 2023).

A IRA implica diminuição nos números de capilares peritubulares e redução na capacidade dos capilares restantes, culminando em hipóxia por baixo fluxo sanguíneo. Assim, a redução da função renal é desencadeada pela produção de colágeno pelos fibroblastos, levando à fibrose do tecido (Tanaka; Tanaka; Nangaku, 2014; Ahmadian *et al.*, 2021; Karimi *et al.*, 2021). Ademais, a idade avançada, somada a comorbidades como DM, HAS (Mallhi *et al.*, 2022; Sabaghian *et al.*, 2022), IC e obesidade (Mallhi *et al.*, 2022), apresenta risco aumentado de IRA associada à COVID-19 (Cai *et al.*, 2021; Geetha *et al.*, 2022; Sullivan *et al.*, 2022).

A idade avançada e o sexo masculino (Mallhi *et al.*, 2022) são evidenciados como fatores de risco tanto para a DRC quanto para IRA (Cai *et al.*, 2021; Coca; Singanamala; Parikh, 2012; Geetha *et al.*, 2022), assim como a raça negra (Grams *et al.*, 2014), tornando essa relação recíproca (Dousdampanis *et al.*, 2023). Além disso, pacientes com antecedentes de IRA demonstraram um risco ajustado nove vezes maior para DRC (Hall; Busse; Ostermann, 2018).

Uma vez diagnosticada, a DRC e seu tratamento resultam em um elevado ônus para o indivíduo, sua família e para o sistema de saúde. Segundo a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), as despesas em relação à DRC e seu tratamento, em sua maioria, são custeadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Ainda de acordo com dados apresentados pela SBN, por meio de comparação entre os dados obtidos nos anos de 2009 e 2020, foi evidente uma elevação de 77.589 para 144.779, ou seja, um aumento de 86,5% de pacientes em tratamento (Barretti, 2022).

Os dados apontados do Censo Brasileiro de Diálise realizado em julho de 2021 indicaram que 94,2% das pessoas em tratamento dialítico estavam em hemodiálise e 5,8% em diálise peritoneal. Sendo assim, 81,8% desses tratamentos foram financiados pelo SUS e 18,2% por seguros de saúde privados (Nerbass *et al.*, 2022), apresentando sérias implicações para a sustentabilidade financeira pública (Alcalde; Kirsztajn, 2018; Hoste *et al.*, 2018).

O indivíduo com DRC é submetido ao tratamento dialítico, que desencadeia inúmeras modificações na rotina que eventualmente ocasionam a redução da capacidade física, perda de autonomia, dependência da previdência social, afetando drasticamente a qualidade de vida, tornando este indivíduo dependente de cuidados (Alcalde; Kirsztajn, 2018; Pereira; Leite,

2019). Além disso, as complicações em decorrência das DRC associadas ao envelhecimento aumentam expressivamente a incidência de hospitalização, atingindo 37,4% dos gastos totais para a faixa etária igual ou acima de 65 anos (Silva; Nugem; Rosa, 2017), sendo que o número estimado de mortes em 2017 foi de 25.187, gerando uma taxa de mortalidade bruta de 19,9% para o ano (Thomé *et al.*, 2019).

Ademais, o impacto da DRC reflete de forma negativa na saúde física e mental, também, de quem passa a cuidar desse paciente (Cruz *et al.*, 2018). Nota-se que prevenir a DRC é menos oneroso tanto para o indivíduo quanto para o sistema de saúde, comparado aos impactos causados pelo tratamento.

#### **1.4 Justificativa**

A COVID-19 tornou-se um expressivo e grave problema de saúde pública mundial, e suas implicações ainda têm sido um grande desafio para os pesquisadores. Embora, atualmente, exista uma variedade de trabalhos publicados acerca do impacto da COVID-19 na função renal de pessoas hospitalizadas, ainda é necessário aprofundar os estudos nessa área. A grande disparidade na demografia, no acesso aos recursos e infraestrutura de saúde entre as regiões, a falta de padronização dos dados nos hospitais (Costa *et al.*, 2021; Passoni *et al.*, 2022; Sabaghian *et al.*, 2022; Zhang *et al.*, 2023), a falta de informações basais sobre estado renal (Adamczak; Surma; Wiecek, 2022; Hidayat *et al.*, 2023) e diversos fatores preditores de IRA em pacientes com COVID-19 apontam lacunas que ainda precisam ser investigadas (Kanbay *et al.*, 2022; Passoni *et al.*, 2022; Teixeira *et al.*, 2022; Iglesias *et al.*, 2023; Narayanashetty *et al.*, 2023; Shchepalina *et al.*, 2023; Terceros; Driemeier, 2023). No Brasil, esta temática necessita de mais investigações para melhor compreensão.

Devido a esse contexto, o presente estudo se propõe a investigar o desenvolvimento de IRA adquirida durante um período de sete dias de hospitalização em pacientes internados com COVID-19 em um hospital universitário no interior paulista. Assim, surge a pergunta de pesquisa: qual é a incidência de IRA em um período de sete dias de hospitalização em pacientes internados em hospital um hospital universitário com COVID-19 moderada e grave? Quais são os fatores preditores de ocorrência de IRA nesses pacientes?

Assim, identificar a incidência de IRA e os fatores preditores em pacientes internados com COVID-19 parece ser um caminho importante de investigação, e esta tese pretende contribuir para o avanço do conhecimento nessa área.



## **2.1 Geral**

- Investigar a incidência e os fatores preditores de desenvolvimento de IRA em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e grave em um período de internação de sete dias em um hospital universitário de um município paulista.

## **2.2 Específicos**

- Analisar características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e grave em um período de internação de sete dias.
- Identificar a incidência de IRA em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e grave em um período de internação de sete dias.
- Verificar a associação entre incidência de IRA e características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e grave em um período de internação de sete dias.



### **3.1 Delineamento e local de estudo**

Trata-se de estudo quantitativo de coorte retrospectivo em uma série temporal de sete dias. O estudo foi realizado no Hospital Universitário Prof. Dr. Horácio Carlos Panepucci da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), situado na cidade de São Carlos, São Paulo, Brasil. Esse hospital presta serviços em atendimento público, desenvolvendo ensino, pesquisa e atividades de extensão. A administração é realizada pela Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), vinculada ao Ministério da Educação (EBSERH, 2021). Foram extraídas informações de prontuários de indivíduos diagnosticados com COVID-19 com admissão no período de 01 março de 2020 a 31 março de 2021 no setor de internação do hospital universitário da UFSCar (HU-UFSCar).

### **3.2 Critérios de inclusão**

- Apresentar dados de identificação completos no sistema do HU-UFSCAR;
- Ter idade igual ou maior a 18 anos;
- Estar hospitalizado com diagnóstico de COVID-19 no período de 01 março de 2020 a 31 março de 2021.

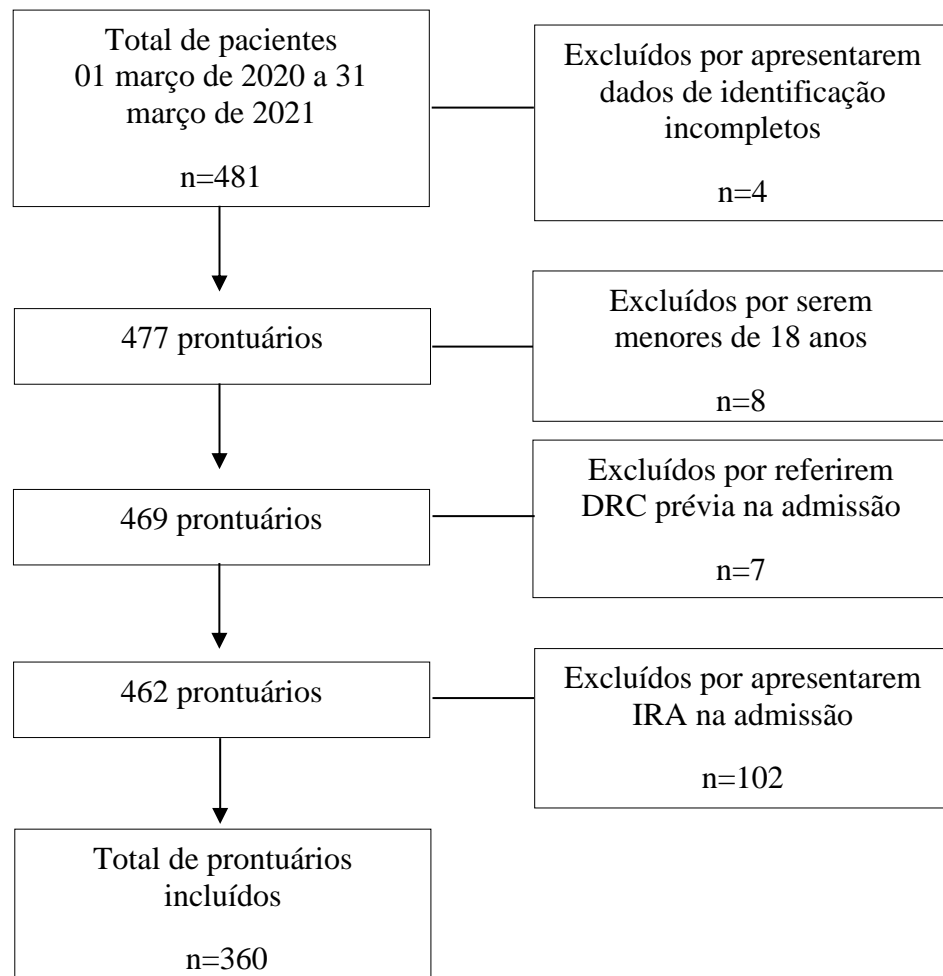
### **3.3 Critérios de exclusão**

- Referir DRC prévia no momento da admissão no HU-UFSCAR;
- Apresentar IRA no momento da admissão de acordo com as diretrizes KDIGO.

### **3.4 População e amostra**

Inicialmente, o HU-UFSCar forneceu uma lista totalizando 481 códigos referentes a prontuários eletrônicos de indivíduos hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 no período de 01 março de 2020 a 31 março de 2021. O período foi definido com o propósito de englobar o ápice da primeira onda de COVID-19 no Brasil (Estrada; Nóbrega, 2022). A Figura 1 apresenta a síntese de seleção dos participantes de acordo com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão previamente definidos.

**Figura 1** - Fluxograma da síntese do procedimento de seleção de prontuários. São Carlos, SP, Brasil, 2023



Legenda: DRC - doença renal crônica; IRA - injúria renal aguda.

### 3.5 Extração de informações dos prontuários

A obtenção das informações dos prontuários ocorreu semanalmente, de segunda a sexta-feira, com média de carga horária de seis horas diárias no período de abril a novembro de 2022. A coleta dos dados de cada prontuário levava em média uma hora, considerando os dados laboratoriais do paciente por sete dias da semana, incluindo revisão dos dados. A transferência das informações de interesse deste estudo para uma planilha do Excel foi realizada em uma sala disponibilizada para a pesquisadora, bem como utilizou-se um computador com acesso autorizado aos dados dos prontuários eletrônicos.

### 3.6 Variáveis

Neste estudo, foram incluídos dados sociodemográficos, como idade (em anos), faixa etária (de 20 a 59/ >60 anos), sexo (feminino/masculino), cor (branca, parda, preta), estado civil (casado, solteiro, viúvo, desquitado, união estável, separado, outro) e escolaridade (nenhum/1º grau incompleto, 1º grau completo/2º grau incompleto, 2º grau completo/superior incompleto, superior).

Com relação à condição clínico-laboratorial, foram coletados dados sobre a gravidade da COVID-19 (COVID-19 grave/COVID-19 moderada), risco de mortalidade de acordo com índice de comorbidade de Charlson (ICC) (alto risco de mortalidade (ICC>2)/baixo risco de mortalidade (ICC 1 ou 2)/ausência de carga comórbida (ICC 0)), HAS (sim/não), DM (sim/não), infarto do miocárdio (IM) (sim/não), doença pulmonar crônica (DPC) (sim/não), dislipidemia (sim/não), IC (sim/não), doença vascular cerebral (DVC) (sim/não), DM com complicações (sim/não), demência (sim/não), câncer (sim/não), úlcera peptídica (sim/não), doença hepática leve (sim/não), hemiplegia (sim/não), DVP (sim/não), artrite reumatoide (sim/não), síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (sim/não), óbito (sim/não), saturação periférica de oxigênio SpO<sub>2</sub> (mmHg), O<sub>2</sub> suplementar na admissão (sim/não), ureia (mg/dL), CrS (mg/dL), TFG<sub>e</sub> (mL/min/1,73m<sup>2</sup>), albumina (g/dL), hemoglobina (g/dL), leucócitos (n/mm<sup>3</sup>), linfócitos (n/mm<sup>3</sup>), plaquetas (n/mm<sup>3</sup>), proteína C reativa (PCR) (mg/dL), dímero D (mg/dL).

A gravidade da COVID-19 foi classificada, segundo as diretrizes da OMS (WHO *et al.*, 2021), em moderada e grave, com base na saturação de oxigênio em ar ambiente, sendo SpO<sub>2</sub> > 94% e SpO<sub>2</sub> < 94%, respectivamente.

Devido à ausência de dados de CrS basal, esta foi estimada a partir do primeiro valor de CrS da admissão, usando cálculo retroativo a partir da TFG<sub>e</sub> de 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por meio da fórmula *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (Chawla *et al.*, 2017; Závada *et al.*, 2010). A IRA foi identificada de acordo com as diretrizes KDIGO, com base no aumento ≥ 0,3 mg/dl na CrS em relação ao valor basal nas 48 horas anteriores durante os sete dias de internação hospitalar (Kellum *et al.*, 2012). Não foi possível realizar a identificação de IRA por meio do débito urinário.

A gravidade da IRA também foi classificada conforme os critérios KDIGO, em estágio 1: aumento ≥ 0,3 mg/dl na CrS em relação ao valor basal nas 48 horas anteriores durante os sete dias de internação hospitalar ou um aumento de 1,5 a 1,9 vezes na CrS em relação ao valor basal em sete dias; estágio 2: aumento de 2 a 2,9 vezes na CrS em sete dias; estágio 3: 3 vezes

o valor basal ou creatinina maior que 4 mg/dL (Khwaja, 2012). A partir dessa identificação, os pacientes que apresentaram IRA na admissão hospitalar não foram incluídos neste estudo. Não foi possível utilizar dados de débito urinário devido à falta dos valores registrados nos prontuários. Para a análise de TFGe da amostra, foi utilizada a fórmula MDRD.

O ICC foi definido como um índice de doença para prever a sobrevida em pacientes com múltiplas comorbidades. A pontuação cumulativa baseada na presença de diferentes comorbidades foi calculada da seguinte forma: 1 ponto para cada (IM, IC, DVP, demência, DVC, DPC, doença do tecido conjuntivo, úlcera, doença hepática crônica, DM); 2 pontos para cada (hemiplegia, doença renal moderada ou grave, DM com complicações, tumor, leucemia, linfoma); 3 pontos para doença hepática moderada ou grave; e 6 pontos para metástase tumoral ou AIDS. O resultado é estabelecido pela somatória dos pesos das comorbidades acrescidas de pontuação para cada período de 10 anos, a partir dos 50 anos: 50 a 59 anos (1 ponto); 60 a 69 anos (2 pontos); 70 a 79 anos (3 pontos); e 80 ou mais (4 pontos). Para interpretação do ICC, foram consideradas as seguintes pontuações: zero (ausência de carga comórbida);  $\geq 1$  a  $\leq 2$  (baixo índice de comorbidade/baixo risco de mortalidade); e  $> 2$  (alto índice de comorbidade/alto risco de mortalidade) (Charlson *et al.*, 1987).

### **3.8 Procedimentos éticos**

Todas as recomendações das Resoluções nº. 466/2012 e nº. 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde foram seguidas. A pesquisa iniciou-se apenas após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos da UFSCar (Anexo A), pelo Núcleo Executivo de Vigilância em Saúde (NEVS) (Anexo B) e pelo HU-UFSCAR (Anexo C). O direito à confidencialidade das informações foi garantido, uma vez que somente os pesquisadores do projeto, que se comprometeram com o dever de sigilo e confidencialidade, tiveram acesso aos dados coletados e não fizeram uso desses para outras finalidades que não fossem científicas, garantindo o anonimato dos participantes. Dados que pudessem identificar os participantes foram omitidos.

Juntamente à submissão do projeto para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (Anexo A), foi solicitada e autorizada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo D). Por se tratar de estudo retrospectivo, os dados foram coletados a partir de prontuários eletrônicos arquivados referentes ao período de internação dos participantes.

### 3.9 Análise dos dados

O banco de dados foi elaborado em planilha de Excel e transportado para o software R, versão 4.1.3, e as análises, por meio do SAS 9.4. Para todas as análises, adotou-se um nível de significância de 5%.

Os dados foram descritos por meio de frequências absolutas e percentuais (variáveis qualitativas) e medidas, como média, desvio padrão, mínimo, mediana e máximo (variáveis quantitativas).

As comparações envolvendo as variáveis qualitativas de interesse, como sexo, faixa etária e gravidade, foram analisadas por meio do Teste Qui-Quadrado. A comparação dessas variáveis quanto às variáveis quantitativas foi analisada através do Teste de Mann-Whitney, técnica não paramétrica que permite a comparação de dois grupos independentes sem que haja suposições quanto à distribuição dos dados.

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para avaliar as taxas de sobrevida até a ocorrência de IRA, e o teste log-rank foi utilizado para a comparação entre as curvas. Para relacionar o tempo de sobrevida com as variáveis de interesse, foi proposto ainda o modelo de riscos proporcionais de Cox, simples e múltiplo. Esse modelo calcula o hazard ratio (HR), que fornece o quanto uma categoria tem risco de ter IRA em relação à outra. Utilizou-se o modelo multivariável (ou múltiplo) que foi estimado utilizando a técnica stepwise ambidirecional com critério de seleção baseado no menor valor de critério de informação de Akaike (AIC) (Emiliano; Vivanco; De Menezes, 2014).



### 3.1 Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 moderada e grave em um período de internação de sete dias

A amostra deste estudo foi constituída de 360 pacientes hospitalizados com COVID-19. De acordo com a caracterização sociodemográfica (Tabela 1), a amostra apresentou média de idade de 57,03 anos ( $\pm 16,18$ ), com predominância do sexo masculino (56,11%) e cor branca (75,7%).

**Tabela 1** - Distribuição da amostra segundo as características sociodemográficas (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023

Variável	n	%	Média ( $\pm$ )
Idade, anos			57,03 (16,18)
Faixa etária			
De 20 a 59 anos	203	56,39	
>60 anos	157	43,61	
Sexo			
Masculino	202	56,11	
Feminino	158	43,89	
Cor			
Branca	271	75,7	
Parda	58	16,2	
Preta	29	8,1	
Ausentes =2			
Estado civil			
Casado	196	54,44	
Solteiro	61	16,94	
Outro	53	14,72	
Viúvo	21	5,83	
Desquitado	14	3,89	
União estável	10	2,78	
Separado	5	1,39	
Escolaridade			
Nenhum/1º grau incompleto	88	30,66	
1º grau completo/2º grau incompleto	61	21,25	
2º grau completo/superior incompleto	129	44,95	
Superior	9	3,14	
Ausentes =73			

Legenda:  $\pm$  - desvio padrão.

Fonte: informações referentes ao período de 2020 a 2021.

A maioria dos pacientes apresentou COVID-19 grave (72,42%). Cerca de um terço dos pacientes (35,28%) apresentou alto risco de mortalidade (ICC>2). No período observado, sete pacientes (1,94%) foram a óbito. A maior frequência de comorbidades foi identificada

como sendo de HAS e DM, correspondendo a 48,89% e 20,56%, respectivamente. Os valores identificados em relação aos exames laboratoriais apresentaram médias de CrS mg/dL de 0,83 ( $\pm 0,23$ ), ureia mg/dL de 37,89 ( $\pm 15,28$ ), PCR mg/dL de 12,54 ( $\pm 7,89$ ), e dímero D mg/dL de 3,06 ( $\pm 8,39$ ) (Tabela 2).

**Tabela 2** - Distribuição da amostra segundo as características clínico-laboratoriais (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023.

Variável	n	%	Média ( $\pm$ )	Mediana (Q1-Q3)
<b>Características clínicas</b>				
COVID-19 grave	260	72,42		
COVID-19 moderada	99	27,58		
ICC			2,11 (1,93)	
Alto risco de mortalidade	127	35,28		
Baixo risco de mortalidade	146	40,56		
Ausência de carga comórbida	87	24,17		
HAS	176	48,89		
DM	74	20,56		
IM	31	8,61		
DPC	24	6,67		
Dislipidemia	23	6,39		
IC	22	6,11		
DVC	17	4,72		
DM com complicações	16	4,44		
Demência	11	3,06		
Câncer	7	1,94		
Úlcera peptídica	5	1,39		
Doença hepática leve	2	0,56		
Hemiplegia	2	0,56		
DVP	1	0,28		
Artrite reumatoide	1	0,28		
AIDS	1	0,28		
Óbito	7	1,94		
SpO <sub>2</sub> (d0)			89,64 (7,16)	
O <sub>2</sub> suplementar (d0)	314	87,47		
<b>Laboratoriais</b>				
TFGe mL/min/1,73m <sup>2</sup> (d0)	357		99,69 (33,79)	93,76 (75,15-115,43)
Ureia mg/dL (d0)	355		37,89 (15,28)	36 (27-46)
CrS mg/dL (d0)	357		0,83 (0,23)	0,8 (0,7-1)
Albumina g/dL (d0)	307		3,35 (0,45)	3,4 (3,1-3,6)
Hemoglobina g/dL (d0)	353		13,85 (1,67)	13,9 (13-15)
Hematócrito % (d0)	353		40,97 (4,75)	41 (38-44)
Leucócitos n/mm <sup>3</sup> (d0)	353		8.460,46 (3.767,64)	7.810 (5.960,00- 10.280,00)
Linfócitos n/mm <sup>3</sup> (d0)	353		988,46 (653,81)	885,5 (638-1.214)

Plaquetas n/mm <sup>3</sup> (d0)	353	246.135,98 (887.12,34)	232.000 (183.000,00- 288.000,00)
PCR mg/dL (d0)	353	12,54 (7,89)	10,97 (6,83-18,03)
Dímero D mg/dL (d0)	339	3,06 (8,39)	0,88 (0,5-1,8)

Legenda:  $\pm$  - desvio padrão; d0 - admissão hospitalar; HAS - hipertensão arterial sistêmica; DM - diabetes mellitus; IM - infarto do miocárdio; IC - insuficiência cardíaca; DVC - doença vascular cerebral; DVP - doença vascular periférica; AIDS - síndrome da imunodeficiência adquirida; SpO<sub>2</sub> - saturação periférica de oxigênio; TFG<sub>e</sub> - taxa de filtração glomerular estimada; ICC - índice de comorbidade de Charlson.

Fonte: informações referentes ao período de 2020 a 2021.

### 3.2 Incidência, características gerais e análise de sobrevida de injúria renal aguda em pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 moderada e grave em um período de internação de sete dias

No presente estudo, entre os 360 pacientes hospitalizados com COVID-19, 36 (10%) desenvolveram IRA durante a hospitalização no período de sete dias de observação. Dentre esses, houve predominância (61,11%) de pacientes com idade superior a 60 anos, com a maioria (58,33%) do sexo masculino. A COVID-19 grave foi predominante (77,78%) na amostra com IRA. A gravidade da IRA foi classificada de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo KDIGO, compreendendo 28 (77,78%) pacientes no estágio 1, dois (5,56%) pacientes no estágio 2 e seis (16,67%) pacientes no estágio 3, com IRA leve, moderada e grave, respectivamente. As comorbidades mais frequentes foram HAS (72,22%), DM (36,11%) e IM (19,44%). Quanto aos dados laboratoriais, obtivemos médias de 78,72 (23,68) para TFG<sub>e</sub> mL/min/1,73m<sup>2</sup> e 1,03 (0,22) para CrS mg/dL (Tabela 3).

**Tabela 3** - Características gerais dos pacientes com injúria renal aguda segundo as características sociodemográficas e clínico-laboratoriais (n=36). São Carlos, SP, Brasil, 2023

Variável	n	%	Média ( $\pm$ )	Mediana (Q1-Q3)
Idade, anos			64,08 (15,73)	65 (52,5-75,5)
Faixa etária				
De 20 a 59 anos	14	38,89		
>60 anos	22	61,11		
Sexo				
Masculino	21	58,33		
Feminino	15	41,67		
Características clínicas				
COVID-19 grave	28	77,78		
COVID-19 moderada	8	22,22		
Classificação da IRA				
Estágio 1	28	77,78		
Estágio 2	2	5,56		

Estágio 3	6	16,67	
Comorbidades			
HAS	26	72,22	
DM	13	36,11	
IM	7	19,44	
IC	6	16,77	
DVC	5	13,88	
DPC	3	8,33	
Dislipidemia	2	5,56	
Câncer	2	5,56	
Doença hepática leve	1	2,78	
Óbito	2	5,56	
O <sub>2</sub> suplementar (d0)	35	97,22	
Laboratoriais			
TFGe mL/min/1,73m <sup>2</sup> (d0)	36	78,72 (23,68)	70,23 (61,51-92,47)
Ureia mg/dL (d0)	36	47,69 (18,36)	44,00 (36-54,5)
CrS mg/dL (d0)	36	1,03 (0,22)	1,05 (0,9-1,2)
Albumina g/dL (d0)	32	3,24 (0,38)	3,25 (3,05-3,6)
Hemoglobina g/dL (d0)	36	13,77 (1,50)	13,45 (13,1-14,8)
Hematócrito % (d0)	36	40,42 (4,17)	40,00 (38-42,5)
Leucócitos n/mm <sup>3</sup> (d0)	36	8.981,94 (3.497,16)	9.430,00 (6.800-11.350,00)
Linfócitos n/mm <sup>3</sup> (d0)	36	940 (501,39)	846,00 (615-1.152,00)
Plaquetas n/mm <sup>3</sup> (d0)	36	229.972 (94.597,04)	204.500,00 (177.000-246.000,00)
PCR mg/dL (d0)	36	16,36 (7,88)	14,14 (11,47-20,74)
Dímero D mg/dL (d0)	35	2,96 (6,57)	1,02 (0,53-1,83)

Legenda:  $\pm$  - desvio padrão; d0 - admissão hospitalar; HAS - hipertensão arterial sistêmica; DM - diabetes mellitus; IM - infarto do miocárdio; IC - insuficiência cardíaca; DVC - doença vascular cerebral; DVC - doença cerebrovascular; TFGe - taxa de filtração glomerular estimada; CrS - creatinina sérica; PCR - proteína C reativa; IRA - injúria renal aguda. Fonte: informações referentes ao período de 2020 a 2021.

A partir do método de Kaplan-Meier, foi possível estimar a probabilidade de desenvolver IRA por COVID-19 em pacientes hospitalizados de acordo com a gravidade da COVID-19, faixa etária, sexo, DM, HAS e IC (Tabela 3). Não houve evidência de diferença entre as curvas de sobrevida de pacientes com COVID-19 grave e moderada ( $p=0,70$ ). No entanto, foram evidenciadas diferenças entre faixas etárias ( $p=0,02$ ), sexo ( $p=0,04$ ) e as comorbidades HAS ( $p<0,01$ ), DM ( $p=0,04$ ) e IC ( $p<0,01$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4** - Análise de sobrevida sem ocorrência de injúria renal aguda nos pacientes internados com COVID-19 a partir do método de Kaplan-Meier ( $n=360$ ). São Carlos, SP, Brasil, 2023

Variável	Número de pacientes	Número de eventos (IRA)	Probabilidade de sobrevida em sete dias (IC 95%)	Valor de p (Log-rank)
----------	---------------------	-------------------------	--	-----------------------

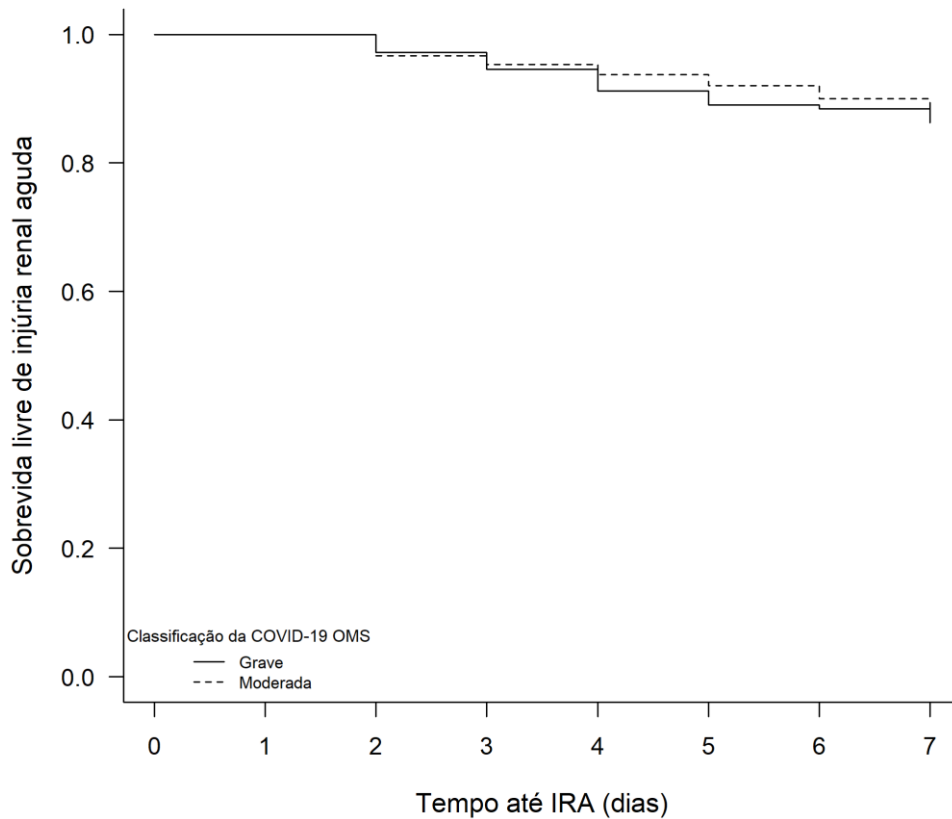
<b>*Gravidade</b>				
Moderada	99	8	0,875 (0,794 - 0,965)	0,70
Grave	260	28	0,863 (0,816 - 0,913)	
<b>Faixa etária</b>				
20-59 anos	203	14	0,909 (0,864 - 0,957)	0,02
60+	157	22	0,813 (0,743 - 0,889)	
<b>Sexo</b>				
Feminino	158	9	0,914 (0,860 - 0,972)	0,04
Masculino	202	27	0,833 (0,776 - 0,894)	
<b>HAS</b>				
Não	184	10	0,926 (0,883 - 0,972)	<0,01
Sim	176	26	0,805 (0,737 - 0,878)	
<b>DM</b>				
Não	286	23	0,898 (0,858 - 0,939)	0,04
Sim	74	13	0,753 (0,641 - 0,883)	
<b>IC</b>				
Não	338	30	0,880 (0,839 - 0,922)	<0,01
Sim	22	6	0,665 (0,473 - 0,934)	

Legenda: IC - intervalo de confiança; IRA - injúria renal aguda; DM - diabetes mellitus; HAS - hipertensão arterial sistêmica; IC - insuficiência cardíaca. Nota: \*Um paciente foi excluído por falta de dados.

As curvas apresentadas nas Figuras 2, 3, 4, 5, 6 e 7 foram estimadas de acordo com método de Kaplan-Meier para os dados fornecidos na Tabela 4. De tal modo, uma função degrau que aumenta a cada instância de um evento observado é representada nos gráficos. Posteriormente, foi aplicado o teste de *log-rank* para fazer uma comparação formal entre as curvas de sobrevivência.

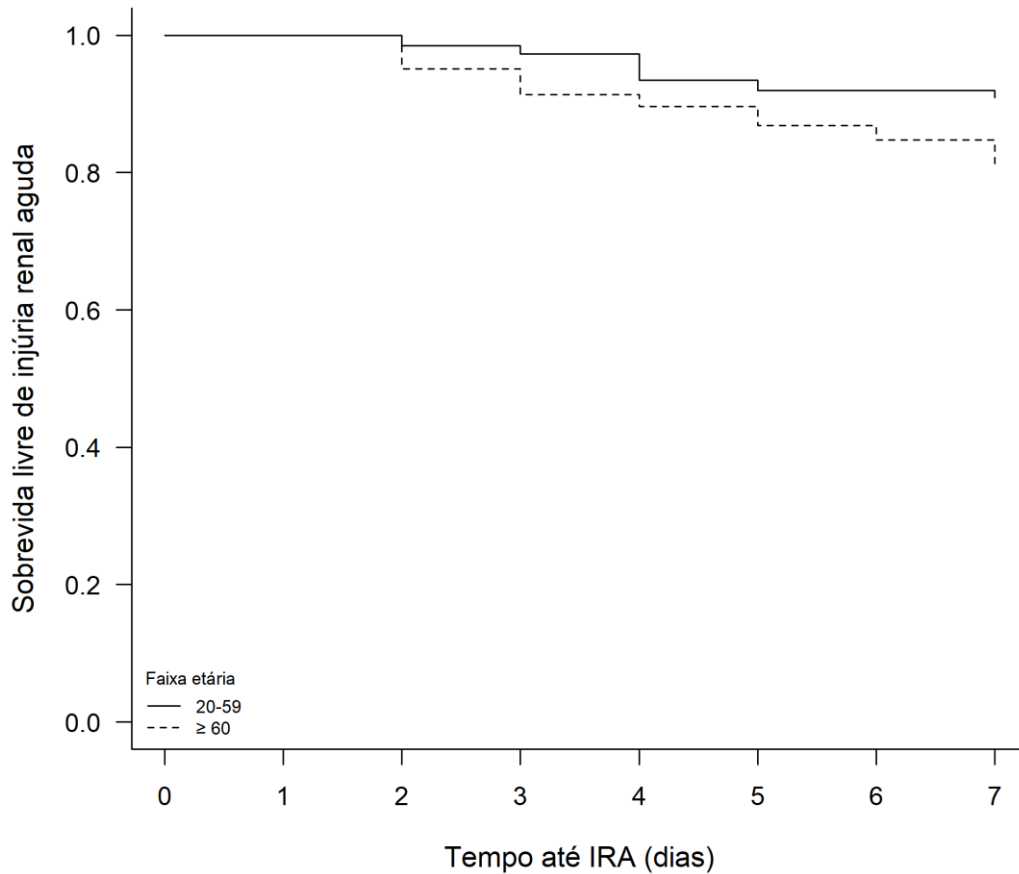
De acordo com as curvas representadas na Figura 2, é possível visualizar que os pacientes com doença moderada têm probabilidade de sobreviver sem IRA muito parecida aos pacientes com doença grave (87,5% vs. 86,3%, respectivamente, em sete dias). O que condiz com a não evidência de diferença entre as curvas, apontada na Tabela 3 (p=0,70).

**Figura 2** - Gráfico de representação de curvas de sobrevida livre de injúria renal aguda pelo método de Kaplan-Meier em pacientes hospitalizados com COVID-19 de acordo com a gravidade da COVID-19 (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023



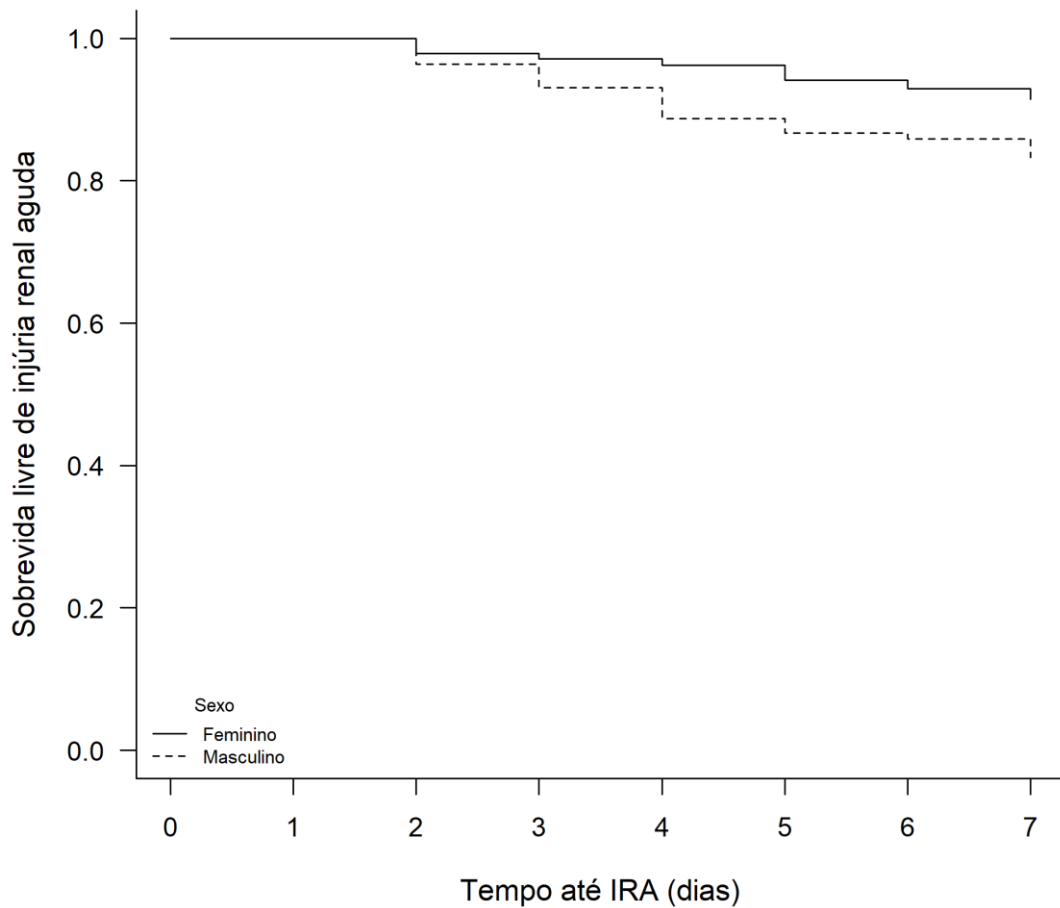
Ao observar a Figura 3, que apresenta as curvas de sobrevivência em relação à faixa etária, notamos menor tempo livre de IRA entre os pacientes com 60 anos ou mais, em comparação aos pacientes com menos de 60 anos, com diferença significativa entre as faixas etárias ( $p=0,02$ ) (Tabela 4).

**Figura 3** - Gráfico de representação de curvas de sobrevida livre de injúria renal aguda em pacientes hospitalizados com COVID-19 de acordo com a faixa etária (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023



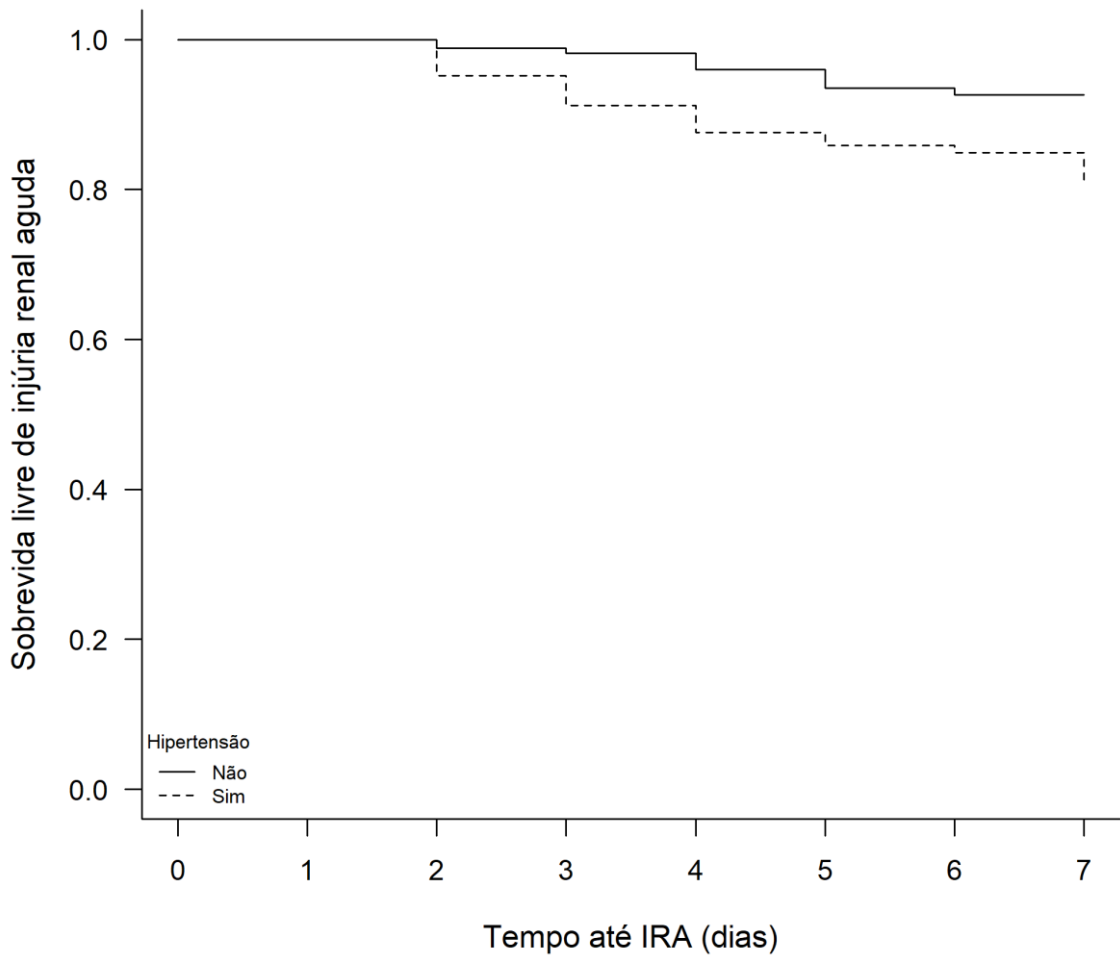
Quanto ao sexo, houve diferença entre as curvas de sobrevida de homens e mulheres ( $p=0,04$ ) (Tabela 4). Como demonstrado pelas curvas do gráfico (Figura 4), o tempo livre de IRA é menor entre os homens, quando comparado às mulheres, sugerindo, dessa forma, que essas têm uma maior probabilidade de resistência ao desenvolvimento de IRA. A probabilidade de sobrevida sem IRA em sete dias, por exemplo, é, em média, de 83,3% entre os homens, enquanto chega a 91,4% entre as mulheres.

**Figura 4** - Gráfico de representação de curvas de sobrevida livre de injúria renal aguda pelo método de Kaplan-Meier em pacientes hospitalizados com COVID-19 de acordo com sexo (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023



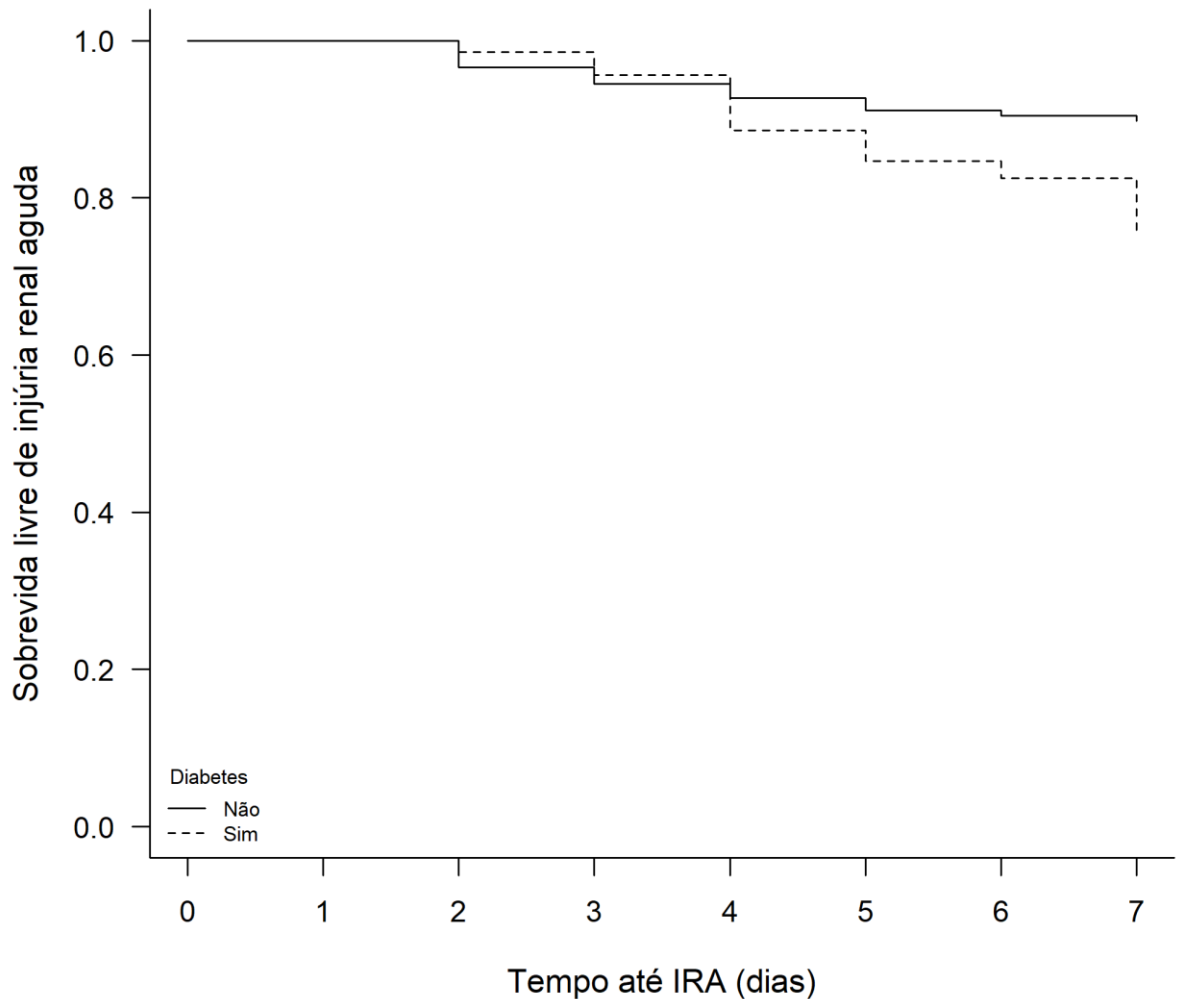
Há uma diferença significativa no tempo livre de IRA entre pacientes com e sem presença de HAS ( $p < 0,01$ ). Enquanto pacientes com COVID-19 e HAS têm uma probabilidade de 80,5% de sobrevida livre de IRA em sete dias, pacientes sem essa comorbidade têm essa probabilidade, em média, de 92,6% (Tabela 4). De acordo com a Figura 5, é possível notar o declínio da curva que representa a sobrevida de pacientes com HAS em relação aos sem HAS.

**Figura 5** - Gráfico de representação de curvas livre de injúria renal aguda pelo método de Kaplan-Meier em pacientes hospitalizados com COVID-19 de acordo com hipertensão arterial sistêmica (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023



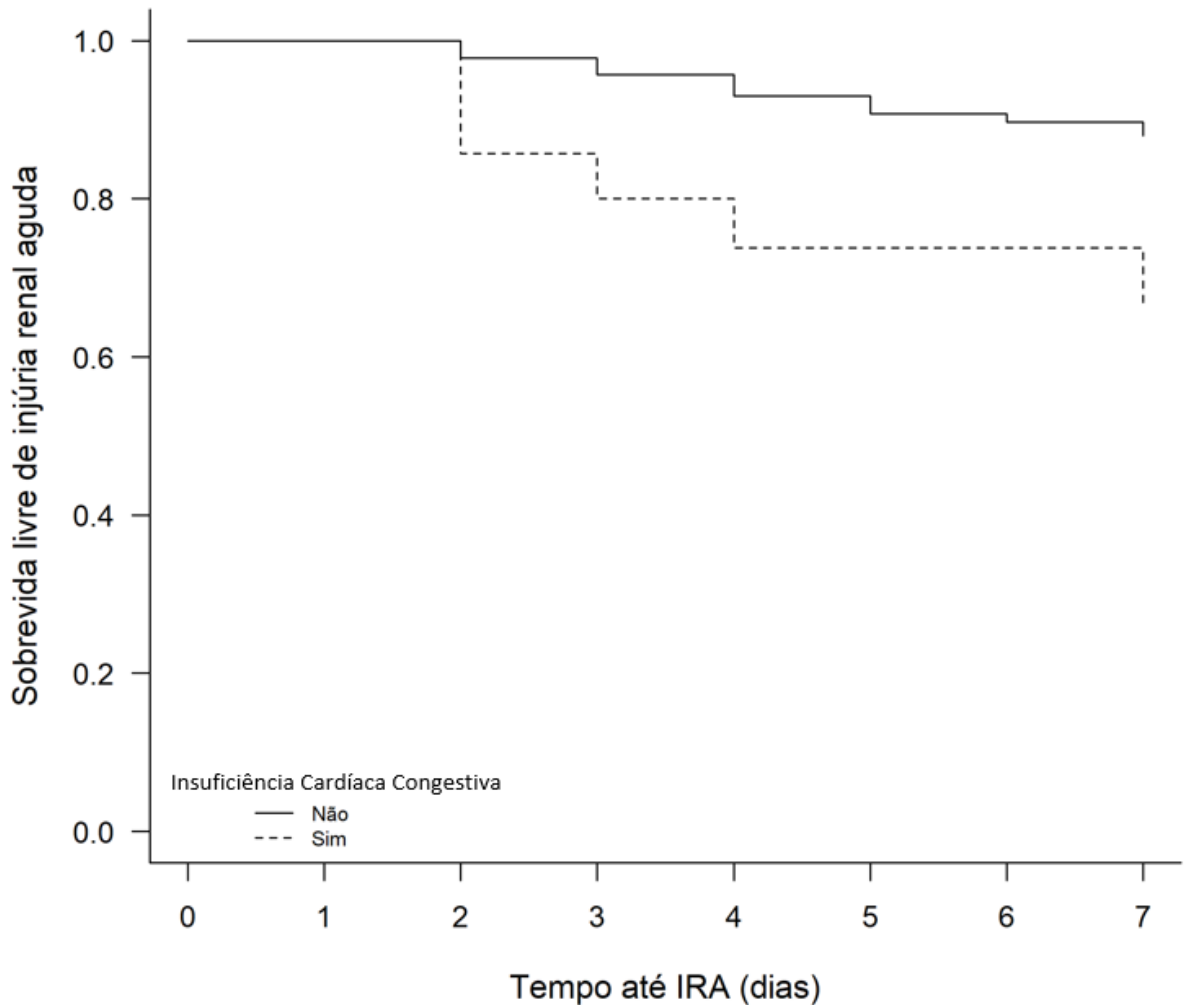
De acordo com as curvas representadas no gráfico (Figura 6), podemos visualizar que a sobrevida é menor para pacientes com COVID-19 e DM, quando comparados com pacientes com COVID-19 sem DM, visto maior incidência de IRA em pacientes com COVID-19 e DM.

**Figura 6** - Gráfico de representação de curvas de sobrevida livre de injúria renal aguda pelo método de Kaplan-Meier em pacientes hospitalizados com COVID-19 de acordo com diabetes mellitus (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023



Houve uma diferença significativa na sobrevida livre de IRA em pessoas com IC e pessoas sem IC ( $p=0,04$ ) (Tabela 4), sendo que a redução da sobrevida é representada pelo nítido declínio da curva de pacientes com COVID-19 e IC, em comparação à curva dos pacientes com COVID-19 sem IC (Figura 7). Enquanto pacientes com COVID-19 e sem IC apresentaram uma probabilidade de sobrevida sem IRA em sete dias de 88%, essa probabilidade foi de apenas 66,5% no grupo com IC.

**Figura 7** - Gráfico de representação de curvas de sobrevida livre de injúria renal aguda pelo método de Kaplan-Meier em pacientes hospitalizados com COVID-19 de acordo com insuficiência cardíaca (n=360). São Carlos, SP, Brasil, 2023



### **3.3 Fatores preditores associados ao desfecho de injúria renal aguda em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e grave no período de internação de sete dias**

A Tabela 5 apresenta a análise de associação entre IRA e as características dos pacientes hospitalizados com COVID-19 no período de internação de sete dias, definidas a partir das análises de sobrevida (Tabela 4) e fundamentação científica.

**Tabela 5** - Modelo com todas as variáveis de regressão dos fatores preditores de injúria renal aguda em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e grave. São Carlos, São Paulo, Brasil, 2023

<b>Variável</b>	<b>HR</b>	<b>**IC (95%)</b>		<b>Valor de p</b>
Idade	1,026	0,998	1,054	<b>0,07</b>
Gravidade da COVID-19 (grave vs. moderada)	1,883	0,638	5,555	0,25
Albumina (d0)	0,453	0,162	1,270	0,13
IC (sim vs. não)	2,298	0,804	6,570	0,12
DM (sim vs. não)	1,583	0,692	3,617	0,28
HAS (sim vs. não)	1,683	0,753	3,760	0,20
SpO <sub>2</sub> na admissão	1,070	0,980	1,169	0,13
CrS mg/dL (d0)	16,367	2,596	103,187	<b>&lt;0,01</b>
Ureia mg/dL (d0)	0,998	0,970	1,027	0,89
PCR mg/dL (d0)	1,057	1,009	1,107	<b>0,02</b>
Leucócitos n/mm <sup>3</sup> (d0)	1,000	1,000	1,000	0,36
Dímero D mg/dL (d0)	0,996	0,954	1,040	0,85

Legenda: HR - *hazard ratio*; d0 - primeiro dia de admissão hospitalar; \*\*IC - intervalo de confiança; d0 - primeiro dia de admissão hospitalar; vs. - *versus*; IC - insuficiência cardíaca; HAS - hipertensão arterial sistêmica; DM - diabetes mellitus; SpO<sub>2</sub> - saturação periférica de oxigênio; CrS - creatinina sérica; PCR - proteína C reativa. Nota: \*68 pacientes foram removidos da análise por apresentarem dados faltantes.

Pelo modelo de regressão de Cox múltiplo final (Tabela 6), evidenciou-se que a idade ( $p = 0,03$ ), valores de CrS ( $p < 0,01$ ) e PCR na admissão hospitalar foram os preditores que apresentaram associação estatisticamente significativa com o desfecho de IRA. Pela magnitude do HR, pode-se perceber que os níveis de CrS no momento da admissão foram o preditor mais forte, enquanto que idade e níveis séricos de PCR demonstraram magnitudes similares.

**Tabela 6** - Modelo final de regressão multivariável de Cox dos fatores preditores de injúria renal aguda em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e grave (\*n=292). São Carlos, 2023

<b>Variável</b>	<b>HR</b>	<b>IC (95%)</b>		<b>Valor de p</b>
Idade	1,027	1,003	1,051	0,03
CrS (d0)	17,795	4,104	77,156	<0,01
PCR (d0)	1,052	1,009	1,098	0,02

Legenda: HR - *hazard ratio*; d0 - primeiro dia de admissão hospitalar; IC - intervalo de confiança; d0 - primeiro dia de admissão hospitalar; CrS - creatinina sérica; PCR - proteína C reativa. Nota: \*68 pacientes foram removidos da análise por apresentarem dados faltantes.



#### **4.1 Características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 moderada e grave em um período de internação de sete dias**

Neste trabalho, contamos com uma amostra de 360 pacientes hospitalizados com diagnóstico positivo para COVID-19 em uma série temporal de sete dias. As características gerais da amostra foram corroboradas por outros estudos retrospectivos com pacientes hospitalizados com COVID-19 como a média idade (Dehesa-López *et al.*, 2022; Kanbay *et al.*, 2022; Ahsan *et al.*, 2023), e a maioria da amostra do sexo masculino (Sang *et al.*, 2020; Bayrakci *et al.*, 2022; Kanbay *et al.*, 2022; Oweis *et al.*, 2022).

A população deste estudo foi composta por três terços dos pacientes de cor branca, sendo o restante composto por 16,2% de pardos e apenas 8,1% da cor preta. Em relação à escolaridade, quase metade da amostra (48,1%) referiu ensino médio completo. A proporção de pacientes brancos foi corroborada por estudo da Mayo Clinic Health System, realizado 876 pacientes hospitalizados com COVID-19. Nesta amostra com maioria dos pacientes do sexo masculino com idade média de 64,4 ( $\pm$  16,2) anos, foram identificados maiores impactos para a raça negra quando comparada aos brancos com relação à incidência de IRA, trombose venosa profunda e embolia pulmonar (Erben *et al.*, 2023).

Divergindo de nossos achados, estudo realizado nos EUA com 5.216 pacientes com idade acima de 60 anos, identificaram que 50% da amostra eram brancos e 44% da raça negra. Estes autores apontaram que 32% desenvolveram IRA, afirmando que a raça negra demonstrou uma forte associação com IRA, elevando em 1,9 vezes as chances de desenvolvimento da lesão em pacientes hospitalizados (Bowe *et al.*, 2021). No Brasil, outro estudo apresentando divergência de nosso resultado, apontou amostra constituída por 61,2% da raça negra. Realizado com 12.649 pacientes com diagnóstico de COVID-19, no estado do Piauí, destes 25,9% foram a óbito. Autores salientaram que aumento de capacidade de atendimento hospitalar apontadas ao longo do estudo não foram suficientes para reduzir a mortalidade (Sousa *et al.*, 2022).

A amostra com maioria brancos pode evidenciar menor impacto de piores desfechos relacionados à COVID-19 quando comparados a população negra. Em meta-análise que incluiu 4,3 milhões de pacientes de 68 estudos publicados de janeiro de 2020 a janeiro de 2021, foi avaliada a relação entre diferenças raciais e diagnóstico positivo para COVID-19. Este estudo relatou maior propensão à infecção pelo vírus, desenvolvimento da doença mais grave,

dificuldade de acesso aos cuidados de saúde e piores desfechos para minorias raciais em comparação com os brancos (Magesh *et al.*, 2021).

Implicações negativas pertinentes à saúde de negros abarcam fatores complexos, como renda, escolaridade e ocupação. Essas condições impõem maior vulnerabilidade para essas pessoas que, muitas vezes, em detrimento das necessidades financeiras, expõem-se mais aos riscos da doença (Samuel *et al.*, 2021). De acordo com o boletim publicado a partir dos dados do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA) - Brasil, entre outros fatores, a baixa condição financeira da maioria da população negra os expõe a questões discriminatórias. Assim, ao longo da vida, implicam instabilidades fisiológicas complexas que culminam em múltiplas comorbidades, como HAS, DM e DRC. Assim, pior função renal, maior rigidez arterial e aterosclerose, fatores de risco para doenças cardiovasculares, foram relacionadas a tais experiências vivenciadas pela população negra (ELSA. Brasil, 2023).

No Brasil, negros e pardos constituíram a parcela mais impactada pela COVID-19, explicada por fatores institucionais e estruturais históricos remetidos a essa população que os distanciam do acesso à saúde, tornando-os mais susceptíveis a piores desfechos, quando comparados aos brancos (Ribeiro; Uehara, 2022). Todo esse contexto favorece a subnotificação do impacto da doença nessa população; conseqüentemente, a ausência de dados fidedignos impede a formulação de políticas garantidoras de equidade no âmbito da saúde (Ribeiro *et al.*, 2023). Em nosso presente estudo, não foi proposto a comparação entre raça/cor e o impacto da COVID-19.

Em relação à IRA, indivíduos com a cor preta apresentam maior risco de IRA, em comparação aos de cor branca. Visto a genética suscetível ao desenvolvimento da disfunção renal, o gene apolipoproteína L1 (APOL1) é apontado como contribuição nessa propensão aos danos renais. Entretanto, mais estudos são necessários para confirma essa associação. Ademais, esses pacientes apresentam baixo acesso aos cuidados renais, o que reflete as condições socioeconômicas (Hassan; Balogun, 2022). Dados de estudo com 10.588 participantes afro-americanos e caucasianos, nos EUA, em um período de 13 anos, demonstraram diferença significativa na incidência de IRA entre esses dois grupos, com um risco 30% maior para afro-americanos, quando comparados aos brancos (Grams *et al.*, 2014).

Com relação às comorbidades, foi observada uma média de 2,11 ( $\pm 1,93$ ) no ICC, com 35,28% da amostra com pontuação alto risco de mortalidade. Vale destacar que, entre os pacientes dessa amostra, sete pacientes foram a óbito no período observado. Estudos apontam

que indivíduos com COVID-19 e comorbidades coexistentes apresentam maior propensão a piores desfechos, como maior necessidade de recursos hospitalares e mortalidade (Biswas *et al.*, 2021). Quanto às comorbidades, identificamos 48,89% dos pacientes com HAS e 20,56% com DM, como mais frequentes na presente amostra.

Com relação às comorbidades mais frequentes na presente amostra, um estudo retrospectivo realizado com 307 pacientes hospitalizados no México, apresentou como comorbidades mais frequentes a HAS e DM com valores similares ao do presente estudo. A caracterização deste estudo também foi semelhante ao nosso com relação à média de idade e sexo masculino. No entanto o estudo mexicano incluiu indivíduos com DRC previa na amostra (Dehesa-López *et al.*, 2022). Ainda com relação à HAS e DM como comorbidades mais frequente, um estudo com 1.584 pacientes internados com COVID-19 na Colômbia apontou resultados próximos ao do presente trabalho. Neste estudo a HAS foi identificada como um dos fatores de risco para o desenvolvimento de IRA, bem como DRC (Contreras-villamizar *et al.*, 2023). A hipertensão pode levar a um dano renal, bem como o dano renal pode acarretar a hipertensão (Klahr, 1989).

Quanto às características laboratoriais da amostra deste estudo, a contagem de linfócitos estava abaixo dos valores de referência clínica, apresentando uma média de 885,5 mm<sup>3</sup>, quando os valores preconizam a normalidade no intervalo de 1.500 a 4.000 mm<sup>3</sup>. Outro desvio dos parâmetros clínicos de normalidade foi identificado no nível de dímero D (<0,55mg/L), que apresentou valor mediano de 0,88 mg/L. É importante salientar que linfopenia, níveis elevados de dímero D e idade são fatores de risco para desenvolvimento de IRA em pacientes hospitalizados com COVID-19 (Cheng *et al.*, 2020), e são indicadores de mortalidade hospitalar (Wu *et al.*, 2020; Zhou; Zhang; Qu, 2020).

Ademais, linfócitos baixos e elevados níveis de dímero D estão relacionados à idade avançada (Peng *et al.*, 2021; Sha *et al.*, 2021; Statsenko *et al.*, 2022). A importância do papel de células T é elucidada em estudo que apoia medidas farmacológicas para regulação de linfócitos com o intuito de prevenir o desenvolvimento de IRA (Dellepiane; Leventhal; Cravedi, 2020). O dímero D é um importante preditor de gravidade e mortalidade em pacientes com COVID-19, pois, uma vez desencadeado o processo de coagulação, ocorre o aumento desse marcador (Grieb *et al.*, 2021).

A COVID-19 grave foi predominante na presente amostra (72,42%), sendo explicada pela baixa média de SpO<sub>2</sub> de 89,64 (±7,16) da maioria dos pacientes, com elevada necessidade

de oxigenação suplementar na admissão (87,47%). A hipóxia, que remete à desestabilidade entre demanda tecidual de captação de oxigênio, pode ser fator determinante para a gravidade da COVID-19 (Grieb *et al.*, 2021) e risco de desenvolvimento de IRA (See *et al.*, 2021). A hipóxia grave é uma característica marcante da COVID-19, envolvendo a resposta inflamatória, danos nos pulmões e rins (Del Vecchio; Locatelli, 2020).

Estudos apontam para a relação entre a necessidade de TRS e ventilação mecânica (VM), sugerindo o impacto da hipóxia ou/e tempestade de citocinas no desencadeamento de danos renais. Apontando para a inter-relação entre pulmões e rins em pacientes acometidos pela SDRA (Del Vecchio; Locatelli, 2020; Hirsch *et al.*, 2020; Park; Faubel, 2021).

#### **4.2 Incidência, características gerais e análise de sobrevida de injúria renal aguda em pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 moderada e grave em um período de internação de sete dias**

Entre os 360 pacientes com COVID-19, 10% desenvolveram IRA em sete dias de hospitalização. Esse dado é semelhante a um estudo realizado com 154 pacientes internados com COVID-19, na China. Os pacientes desse estudo eram adultos mais jovens em sua maioria, no entanto apresentavam frequência de comorbidades mais baixa do que no presente estudo (Xiang *et al.*, 2021). Similar ao nosso achado, pesquisa retrospectiva realizada na Turquia obteve uma taxa de 11,9% de IRA em pacientes hospitalizados com COVID-19. A amostra foi composta por 770 pacientes com caracterização similar ao presente estudo, com maioria sendo do sexo masculino (59,2%), com idade média de 58,4 ( $\pm 15,4$ ) anos, HAS (42%) e DM (22,6%) (Kanbay *et al.*, 2022).

Uma taxa de 7% de IRA foi relatada em estudo realizado na China, que contou com amostra de 1.392 pacientes hospitalizados com COVID-19. Embora esses pacientes apresentassem idade mais avançada, houve menor relato de comorbidades na amostra, em comparação com nosso estudo, o que pode ter contribuído para menor incidência de IRA. Os dados ressaltam que cerca de 50% dos pacientes desenvolveram IRA nos primeiros sete dias de hospitalização, elucidando que a IRA nos primeiros sete dias pode estar associada ao vírus, ao passo que IRA após esse período pode ser desencadeada por complicações como a sepse, tempestade de citocinas, choque e acidose (Cheng *et al.*, 2020).

Incidência de desenvolvimento de IRA também mais baixa, em comparação com o presente estudo, foi apresentada em pesquisa realizada com 707 pacientes adultos jovens

internados com COVID-19 leve em Singapura. O estudo constatou uma taxa de desenvolvimento de IRA de 8,1% (See *et al.*, 2021). A incidência de IRA neste trabalho pode estar relacionada à baixa carga de comorbidades dos pacientes, com 94% da amostra apresentando  $ICC \leq 1$ , representando também baixo risco de mortalidade, e a maioria apresentou COVID-19 com baixa gravidade.

No Brasil, alguns estudos apresentaram altas taxas de desenvolvimento de IRA em pacientes hospitalizados com COVID-19 (Almeida *et al.*, 2021; Costa *et al.*, 2021; Yuasa *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2023), nos quais a amostra apresenta predominância de pacientes com idade mais avançada e estado mais grave de saúde quando comparados à presente investigação. Estudo realizado em São Paulo, envolvendo pacientes gravemente doentes hospitalizados com COVID-19 observados por sete dias de internação, apresentou uma taxa de 71,2% de desenvolvimento de IRA. Entre os pacientes com IRA, a maioria foi internada em UTI, com taxa de mortalidade duas vezes maior, quando comparados aos pacientes com COVID-19 sem IRA (Almeida *et al.*, 2021).

Ainda no Brasil, no Rio de Janeiro, pesquisa com predominância de pessoas idosas internadas em UTI com COVID-19 apresentou uma taxa de desenvolvimento de IRA de 55,9%. A mortalidade entre os pacientes sem IRA foi de 8,9%, enquanto para os pacientes com IRA foi de 33,3% (Costa *et al.*, 2021). Outro estudo realizado no Brasil, com pacientes com idade igual ou maior que 60 anos, na cidade de Botucatu, conferiu uma taxa de 46,4% de IRA, sendo que essa taxa se eleva para 56,9% entre as pessoas. Nessa amostra, mais da metade dos pacientes eram pessoas idosas, com mediana de idade de 72 anos (65-80), esteve na UTI e, desses, 73,48% eram hipertensos (Yuasa *et al.*, 2022).

Em contraponto, pesquisa realizada em São Paulo, com amostra de 58 pacientes de 20 a 40 anos, relatou uma taxa de desenvolvimento de IRA de 55,1%. Contudo, eram pacientes internados em UTI, e entre os que foram acometidos por IRA, 93,75% apresentaram comorbidades coexistentes. Os autores mostraram que transplante renal ou DRC e obesidade elevaram o risco de desenvolver IRA em 12,3 e 9,0 vezes, respectivamente (Oliveira *et al.*, 2023).

Em outros países, altas taxas de IRA, em comparação ao nosso estudo, foram relatadas. Nos EUA, coorte de 5.449 pacientes internados com COVID-19 identificou 36,6% de IRA na amostra. Esse estudo revelou que 96,8% dos pacientes que necessitaram de TRS estavam em uso sob VM. Entre esses, 52,2% apresentaram IRA dentro de 24 horas após o início da VM

invasiva, conferindo, assim, uma relação entre insuficiência respiratória e IRA (Hirsch *et al.*, 2020).

A IRA grave foi investigada em amostra com 110 pacientes severamente doentes internados em UTI com COVID-19 nos Emirados Árabes Unidos. Houve incidência de 45,4% de IRA. A VM invasiva foi necessária em 70% da amostra. As análises mostraram que IRA foi fator independentemente associado à mortalidade. Pacientes com IRA tiveram 29,73 vezes mais chances de óbito (Ghosn *et al.*, 2021).

Estudo com 1.584 pacientes internados na Colômbia identificou uma taxa de IRA de 46,5%. Essa pesquisa identificou que pacientes com IRA referiram maior índice de comorbidade (ICC  $\geq 3$ ), comparados ao grupo que não apresentou IRA. Sexo masculino, idade, história de HAS e DRC, apresentação com *Sequential Organ Failure Assessment* (qSOFA) elevado, uso hospitalar de drogas nefrotóxicas e necessidade de suporte vasopressor foram apresentados como fatores de risco significantes para IRA (Contreras-Villamizar *et al.*, 2023).

Um estudo paquistanês afirma que diferenças nas taxas de IRA encontradas nos estudos foram efeitos das ondas de COVID-19 que ocorreram ao longo do tempo. Os autores identificaram uma taxa de IRA de 42% em uma amostra composta por 1.069 pacientes internados com COVID-19 no Paquistão. Quase metade dos pacientes apresentou HAS, DM, e nove por cento tinha DRC. IRA aumentou significativamente a mortalidade, outros fatores como disfunção hepática, permanência na UTI, suporte ventilatório e TRS também foram significativos para a mortalidade nesta pesquisa (Ahsan *et al.*, 2023).

Uma incidência de 43,2% de IRA foi encontrada em amostra de 162 pessoas idosas hospitalizadas em UTI com COVID-19 grave na Argentina. Embora haja outras causas desconhecidas, esses autores sugeriram que IRA desenvolvida no período inicial da internação pudesse estar relacionada ao início da VM, enquanto que a IRA tardia foi associada à sepse e à medicação nefrotóxica. A mortalidade foi maior quando relacionada aos pacientes com IRA (58,6%). No entanto, não foram encontradas diferenças entre os grupos nos níveis de dímero D, PCR, ferritina, lactato desidrogenase e procalcitonina (Rolón *et al.*, 2022).

Análise de amostra de 1.286 pacientes internados com COVID-19 crítica na Bélgica apontou que 85,1% dos pacientes desenvolveram IRA precocemente no período de observação em UTI. A IRA foi constatada por meio de CrS e débito urinário, apresentando taxas de 40,1% e 81,5%, respectivamente. A recuperação geral em 21 dias ou alta foi observada em 47%. Essa recuperação foi de 68,6% em relação aos pacientes com constatação por meio de CrS e 55,0%

nos identificados por débito urinário. Contudo, a recuperação rápida foi notável entre os pacientes com IRA identificadas por débito urinário. Os autores sugerem que a taxa de débito urinário possa ter sofrido influência de manejo conservador de fluidos mesmo antes da internação, visto que os pacientes já estavam internados há pelo menos oito dias (Schaubroeck *et al.*, 2022).

Assim, um ponto importante a ser considerado em relação à incidência de IRA em pacientes hospitalizados com COVID-19 é a ausência de identificação de pacientes com IRA na admissão (Almeida *et al.*, 2021; Costa *et al.*, 2021; Yuasa *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2023). No presente estudo, não pudemos afirmar quanto à exatidão do número de pacientes encaminhados para UTI, visto que foi criado pelo HU-UFSCar uma unidade intermediária (com recursos de suporte respiratório) à UTI. Ademais, excluímos os pacientes com IRA na admissão hospitalar (22,1%).

Em nosso estudo, por meio de análise de sobrevida, pudemos identificar que a gravidade da COVID-19 não demonstrou diferença entre a doença moderada e grave. Observamos que, entre pacientes com COVID-19, houve predomínio da doença grave. A IRA por pneumonia pode ocorrer mesmo em casos de doença leve que não foi necessária assistência em UTI, sendo desencadeada por concentrações mais elevadas de marcadores imunológicos e de fibrinólise, com possibilidade de ocorrer mesmo em casos de sepse não grave (Murugan *et al.*, 2010).

Estudo realizado na Romênia com 268 pessoas idosas, com acompanhamento de seis meses, não identificou diferença entre marcadores de gravidade e a evolução da IRA moderada e grave COVID-19 por meio de tomográfica computadorizada. Além disso, dímero D foi associado ao risco de perda permanente da função renal após IRA em pacientes com COVID-19 (Radulescu *et al.*, 2021).

Contudo, estudos apontam que aumento da gravidade da COVID-19 está relacionado ao desenvolvimento de IRA (Almeida *et al.*, 2021; FRISONI *et al.*, 2022; Schaubroeck *et al.*, 2022), bem como a IRA em pacientes com COVID-19 contribui para evolução grave da doença (See *et al.*, 2021; Schaubroeck *et al.*, 2022; Ahsan *et al.*, 2023). No período de sete dias de avaliação, a maioria dos pacientes que desenvolveram IRA em nosso estudo foi classificada com IRA no estágio 1, de acordo com as diretrizes KDIGO.

A conexão entre COVID-19 grave e IRA é possivelmente recíproca, visto *crosstalk* entre rim-pulmão (Ahmadian *et al.*, 2021), que envolve alterações no equilíbrio hídrico e na

homeostase ácido-base que elevam a gravidade da SDRA em pacientes com COVID-19, e consequentemente, maior impacto em diversos órgão, incluindo os rins (See *et al.*, 2021). Importante também considerar que o impacto da tempestade de citocinas e a infecção viral direta são razões de dano renal durante a COVID-19, como descrito por estudo que encontrou fragmentos do SARS-Co-2 em células dos pulmões, traqueia, intestino e rins por meio de autópsias (Frisoni *et al.*, 2022).

Nossos resultados de análise de sobrevida em pacientes internados com COVID-19 evidenciaram diferença entre homens e mulheres ( $p=0,04$ ), sugerindo, dessa forma, que as mulheres apresentam maior resistência ao vírus, quando comparadas aos homens. Na presente amostra, mais da metade dos pacientes que desenvolveram IRA era do sexo masculino. A predominância do sexo masculino entre pacientes hospitalizados com COVID-19 também foi observada em outros estudos (Hirsch *et al.*, 2020; Dehesa-López *et al.*, 2022; Rolón *et al.*, 2022; Schaubroeck *et al.*, 2022; Ahsan *et al.*, 2023; Oliveira *et al.*, 2023; Contreras-Villamizar *et al.*, 2023).

A gravidade e a mortalidade na COVID-19 se diferem em relação a sexo. Para os homens, o papel da testosterona pode ter influência na progressão e gravidade da COVID-19, relacionando menores níveis do hormônio com aumento da gravidade da doença (Statsenko *et al.*, 2022; Roti Groti Antonic *et al.*, 2024). Em comparação com as mulheres, os homens apresentam uma maior susceptibilidade às infecções, visto que sua resposta imunitária é menos eficiente (Klein; Flanagan, 2016), além de ocorrer maior expressão de ACE2 e TMPRSS2, porta de entrada para o SARS-CoV-2 (He *et al.*, 2022). Em nossa amostra, houve predominância do sexo masculino entre os pacientes que desenvolveram IRA.

O cromossomo X exerce função protetora nas mulheres, bem como os seus hormônios sexuais, que contribuem de forma substancial no desempenho da imunidade inata e adaptativa (Groti Antonic *et al.*, 2024). Contudo, é preciso considerar que, nas mulheres, os hormônios podem ser fator protetor, no entanto, após a menopausa, o estrogênio produzido pelos ovários é reduzido ao ponto de não ser um diferencial em relação aos homens (Sha *et al.*, 2021; Statsenko *et al.*, 2022).

Em meta-análise composta por 20 estudos abrangendo 64.676 pacientes, no período de fevereiro a maio de 2020, com COVID-19, foi evidenciado que pacientes com idade  $\geq 50$  anos, sexo masculino ou comorbidades apresentavam maior risco de mortalidade, destacando maior risco de mortalidade para os homens, quando comparados às mulheres (Biswas *et al.*,

2021). Características do perfil masculino com o maior número de doenças crônicas, níveis mais baixos de linfócitos na hospitalização, dislipidemias e mais agravos podem influenciar no aumento da mortalidade de homens mais velhos, quando comparados às mulheres mais velhas (Sha *et al.*, 2021). Entretanto, estudo realizado na Somália identificou que o sexo feminino apresentou 17 vezes mais chances de desenvolver IRA, em comparação ao sexo masculino ( $p=0,036$ ). A pesquisa contou com 102 pacientes, com maioria do sexo feminino, 64 (62,7%) hospitalizados com COVID-19 em 2021 (Bashir *et al.*, 2022).

De acordo com os resultados obtidos no presente estudo, pacientes com HAS internados com COVID-19 apresentaram menor probabilidade de sobrevivência sem IRA em sete dias de hospitalização em relação aos pacientes com COVID-19 sem HAS ( $p<0,01$ ). A HAS é a doença mais encontrada em pacientes com COVID-19. Assim como a comorbidade mais comum na população, e quando associada à idade, torna-se mais frequente, devido às alterações fisiológicas e morfológicas que ocorrem no processo de envelhecimento. A disfunção endotelial em decorrência do processo pró-inflamatório induzida pela HAS pode desencadear outros agravantes, tornando esses indivíduos mais vulneráveis à doença grave e piores desfechos (Ribeiro; Uehara, 2022).

A HAS esteve presente em mais de 75% dos pacientes que desenvolveram IRA neste trabalho. Na Jordânia, a incidência de IRA observada em amostra de 1.044 pacientes internados com COVID-19 foi de 25,3%. Esse estudo multicêntrico relatou que a mortalidade geral na UTI foi de 80,5%, sendo 70,5% dos pacientes com IRA e 29,5% dos pacientes sem IRA. Na análise multivariada, idade, HAS e história de doença renal foram fortes preditores de IRA, mas não para marcadores inflamatórios (Oweis *et al.*, 2022).

Estudo de meta-análise, com o objetivo de estimar a prevalência de HAS e a sua gravidade como fator de risco para pacientes com COVID-19, incluiu 52 meta-análises publicadas até janeiro de 2022, totalizando 1.281.510 pacientes com COVID-19. Esse estudo referiu à taxa de prevalência global de 25% de HAS em indivíduos com COVID-19. As análises mostraram que HAS eleva o risco de morte (79%), de desenvolver outras doenças (74%) e de internação em UTI (91%). Ainda, de acordo com esse estudo, o impacto da HAS em pacientes com COVID-19 pode estar relacionado a maior proporção neutrófilo-linfócito e níveis mais elevados de dímero D e PCR (Khairy *et al.*, 2022). Em nosso estudo, os pacientes com IRA apresentaram predominância de HAS, e os resultados laboratoriais apresentaram níveis mais baixos de linfócitos e níveis mais altos de dímero D e PCR.

Em nossa análise de sobrevida, houve evidência de menor tempo de vida livre de IRA em pacientes com COVID-19 e DM, quando comparados a pacientes com COVID-19 sem DM. Em pacientes com DM, ocorre maior vulnerabilidade às infecções, devido à disfunção na imunidade celular inata (Geerlings; Hoepelman, 1999). O estado hiperglicêmico pode contribuir para maiores agravos nesses pacientes, contribuindo para progressão de doença pulmonar e sistêmica grave. Ainda, é necessário considerar as complicações em decorrência da DM, como doenças cardíacas, vasculares periféricas e doenças renais (Riddle *et al.*, 2020). A DM associada à COVID-19 representa pior evolução, atingido maiores complicações, quando combinada com a idade avançada e HAS (Huang *et al.*, 2020).

Em um estudo de coorte realizado na Turquia, compreendendo 34 centros, foram incluídos pacientes com e sem IRA na admissão hospitalar. Os autores tiveram o intuito de investigar os desfechos hospitalares em pacientes com COVID-19 e IRA. A amostra foi composta por maioria dos pacientes com idade acima dos 60 anos, HAS (70,5%), DM (43,8%) e DRC (37,6%). DM e HAS foram fatores de risco independentes para IRA em pacientes com COVID-19. Esse estudo referiu alta taxa global de mortalidade entre os pacientes com IRA (38,9%) (Arikan *et al.*, 2021).

A análise de sobrevivência sem IRA no período de sete dias também demonstrou que pacientes com COVID-19 com IC apresentam menor tempo de vida sem o desenvolvimento de IRA. A baixa imunidade comum em pacientes com IC aumenta a suscetibilidade ao vírus. A ação da tempestade de citocinas pode culminar em exacerbação da lesão inicial que, somada ao aumento da exigência metabólica, resulta em depressão cardíaca e IC. Ademais distúrbios de coagulação, miocardite e SDRA podem contribuir para IC em pacientes com COVID-19 (Bader *et al.*, 2021).

Uma meta-análise abordando 38 estudos com 42.779 pacientes com COVID-19 publicados entre dezembro de 2019 e janeiro de 2021 relatou a ação prejudicial do uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), afirmando que esses regulam positivamente a ECA2, promovendo a infecção por SARS-CoV-2 e elevando a gravidade da doença (Cai *et al.*, 2021).

No entanto, outra meta-análise encontrou resultados diferentes acerca desses medicamentos que são utilizados para HAS e doenças cardiovasculares. Assim, dados clínicos publicados de janeiro de 2000 a maio de 2022 incluíram 28 estudos, totalizando 14.963, pacientes hospitalizados com COVID-19. A partir da comparação entre pacientes que fizeram

uso e pacientes que não fizeram uso de IECA/BRA, foi referido que esses medicamentos não exercem efeito negativo no prognóstico de pacientes com COVID-19, sugerindo que seu uso pode reduzir tempo de internação e mortalidade (Huang *et al.*, 2023).

Uma meta-análise com 16 estudos randomizados publicados até abril de 2023, abrangendo 3.492 pacientes, afirma que IECA/BRA são seguros para continuação de tratamento em pacientes com HAS, DM e doenças cardiovasculares e renais. No entanto, é ressaltado que não é indicado para tratar apenas a COVID-19, com possibilidade de piora no estado desses pacientes. E ainda, os autores complementam que pacientes que estão gravemente doentes apresentam maior propensão à hipotensão e à disfunção renal, que podem ser abreviadas ou intensificadas pela ação dos IECA/BRA (Lee *et al.*, 2024).

#### **4.3 Fatores preditores associados ao desfecho de injúria renal aguda em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada e grave no período de internação de sete dias**

No presente estudo, constatamos, por análise multivariada, que idade, valores séricos de CrS e PCR na admissão foram associados ao risco de desenvolvimento de IRA em pacientes com COVID-19.

Ao associar a idade como fator de risco para IRA em pacientes com COVID-19 no presente estudo, fez-se necessário um olhar para além da COVID-19. O avanço da idade pode implicar a redução funcional de órgãos vitais, entre outras complicações, podendo incorrer em um sistema imunitário enfraquecido (Zhang *et al.*, 2023). A redução do funcionamento desse sistema culmina na diminuição progressiva da parte adaptativa, chamada imunossenescência, que compromete a capacidade das células imunes inatas de conter infecções. E concomitantemente, no envelhecimento, temos a involução do timo, que resulta em insuficiente produção de células T virgens, que remete à baixa resistência ao vírus na fase inicial da infecção (Marcinkiewicz; Witkowski; Olszanecki, 2021; Tizazu; Mengist; Demeke, 2022).

Dessa forma, considerando a capacidade da infecção por SARS-CoV-2 de induzir inflamação endotelial em vários órgãos e à própria resposta inflamatória imunológica do hospedeiro (LI *et al.*, 2020; Ghosn *et al.*, 2021), ao somar-se esse processo ao *status* pró-inflamatório crônico do sistema imunológico relacionado ao avanço da idade, temos maior dano tecidual, contribuindo potencialmente para aumentar a gravidade da doença (Marcinkiewicz; Witkowski; Olszanecki, 2021; Turgut; Awad; Abdel-Rahman, 2023; Zhang *et al.*, 2023).

O envelhecimento pode trazer consigo maior frequência de comorbidades (Zhang Oweis *et al.*, 2023), tais como HAS (Hirsch *et al.*, 2020; Costa *et al.*, 2021; Almeida *et al.*, 2021; Oweis *et al.*, 2022; Rolón *et al.*, 2022; Contreras-Villamizar *et al.*, 2023; Oliveira *et al.*, 2023; Ahsan *et al.*, 2023) e DM (Hirsch *et al.*, 2020; Dehesa-López *et al.*, 2022; Hidayat *et al.*, 2023), que são comumente associadas ao risco de desenvolvimento de IRA. Ainda podemos acrescentar a própria lesão renal com ação relacionada à tempestade de citocinas (Kanbay *et al.*, 2022), quando estimula o sistema imunológico para colaborar com processos de fibrose, apoptose e alterações na microvasculatura (Yuasa *et al.*, 2022).

Assim, o complexo de fatores pertinentes à etiopatogenia da IRA toma amplo espectro clínico, e frequentemente está inter-relacionado (Bayrakci *et al.*, 2022). Assim, o avanço da idade atrelado à redução na capacidade renal basal, em decorrência de diminuição de néfrons em funcionamento, abre precedentes para inúmeras complicações renais (Rosner, 2013). Ademais, vários estudos retrospectivos reforçam, por meio de análises multivariada, a idade como fator de risco para o desenvolvimento de IRA (Hirsch *et al.*, 2020; Sang *et al.*, 2020; See *et al.*, 2021; Bayrakci *et al.*, 2022; Oweis *et al.*, 2022; Rolón *et al.*, 2022; Contreras-Villamizar *et al.*, 2023).

Níveis de CrS na admissão foram o maior preditor de risco para IRA no presente trabalho. Pesquisa na Turquia com 328 participantes observou na análise de regressão logística que a CrS basal mais elevada foi o fator de risco mais forte para IRA. Esse estudo destacou a idade, níveis mais baixos de albumina e coexistência de DVC e DPOC como fatores de risco independentes para IRA. Os autores sugeriram que a CrS basal mais elevada poderia estar relacionada à DRC subjacente e/ou à possibilidade de determinados pacientes terem desenvolvido IRA antes da hospitalização (Bayrakci *et al.*, 2022). A presença de DRC na amostra pode ser constatada em outros estudos que identificaram níveis elevados de CrS como fator independente para IRA em COVID-19 (Sang *et al.*, 2020; Cheng *et al.*, 2020; Yuasa *et al.*, 2022; Bayrakci *et al.*, 2022; Iglesias *et al.*, 2023).

Chineses apontaram a CrS basal mais elevada como um dos fatores associados ao risco de IRA pela análise multivariada em pacientes hospitalizados com COVID-19. Esses pesquisadores excluíram da amostra pacientes com idade <18 anos, pacientes com histórico de diálise de manutenção ou transplante renal e pacientes com falta de CrS na admissão (Cheng *et al.*, 2020). Ao comparar com nosso estudo, salientamos que nosso estudo atendeu um período de observação de sete dias, ao passo que, de acordo com os pesquisadores chineses, 40% da IRA ocorreu dentro de uma semana após a admissão.

Níveis elevados de CrS e idade foram tidos como fatores de risco associados ao desenvolvimento de IRA, bem como o presente estudo, em estudo com amostra de 210 pacientes tratados em UTI. A amostra foi composta por pacientes com idade mediana de 64 anos e maioria do sexo masculino. Assim como o presente estudo, todos os participantes incluídos não apresentaram IRA na admissão. Houve taxa de 43,8% de desenvolvimento de IRA, sendo que, desses, 58,7% necessitaram de TRS contínua. A análise multivariada deste estudo também apontou sepse, uso de droga nefrotóxica, VMI como fatores de risco para IRA em pacientes hospitalizados (Sang *et al.*, 2020).

Estudo com 347 pessoas idosas, realizado no Brasil, de acordo com análise multivariada, encontrou que maior nível basal CrS eleva o risco de desenvolver IRA em 10 vezes. Nessa pesquisa, a IRA foi identificada de acordo com as diretrizes preconizadas pelo KDIGO em tempo médio de seis dias para o diagnóstico. Nessa amostra, 52,16% eram pessoas idosas, com mediana de idade de 72 anos (65-80 anos) e predominância de HAS (73,48%). Entre os pacientes em UTI, a IRA atingiu uma taxa de desenvolvimento de 73,27% (Yuasa *et al.*, 2022).

Em estudo com observação de sete dias para o desenvolvimento de IRA hospitalar em 249 pacientes com COVID-19 grave, obteve-se resultado de análise multivariada com níveis elevados de CrS e PCR elevada no dia dois. A idade mediana de 70 anos e a maioria da amostra do sexo masculino podem ter contribuído para o aumento da gravidade dos pacientes, incluindo a necessidade de VM em 69% dos pacientes. Ademais, os autores mencionam aumento de PCR e dímero D. Embora com pequena magnitude, foram associados à elevação do risco de IRA, visto que são biomarcadores de inflamação e trombose (Iglesias *et al.*, 2023).

Um estudo com 1.069 pacientes internados com COVID-19, no Paquistão, encontrou como fatores de risco significantes em análise multivariada para a IRA a permanência em UTI, VM invasiva e HAS (Ahsan *et al.*, 2023). No entanto, estes autores demonstraram que a associação mais forte foi com DRC já conhecida. De acordo com este estudo, a doença renal aguda (DRA) ou crônica pode ter sido um potencial fator de confusão nessa coorte.

A forte associação com DRC também foi relatada em dois outros estudos que identificaram aumento estatisticamente significativo do risco de 12,3 vezes (Oliveira *et al.*, 2023) e 25,8 vezes de desenvolvimento de IRA (Ounci *et al.*, 2022). Autores, em trabalho abordando DRC e COVID-19, salientaram a dificuldade de realizar comparações entre estudos, visto que a ausência de dados basais sobre a função renal compromete a classificação da DRC

e IRA em alguns estudos, afetando potencialmente a generalização dos resultados (Mahalingasivam *et al.*, 2022). Isso tornou evidente a necessidade de critérios de inclusão e exclusão mais rigorosos, com o intuito de evitar vieses e minimizar os desafios da comparação entre os resultados apresentados por diferentes estudos.

Em Wuhan, China, pesquisadores em amostra com 210 pacientes, maioria era pessoa idosa, internados em UTI, identificaram em análise multivariada idade, níveis basais elevados de CrS sérica, sepse, uso de droga nefrotóxica e VM invasiva como fatores de risco para IRA. E ainda, destacaram que pacientes com IRA foram significativamente mais propensos a serem doentes críticos (Sang *et al.*, 2020). Estudo com predomínio de pessoa idosa em estado crítico realizado na Índia também apresentou a elevação dos níveis de CrS na admissão como fator de risco independente para IRA, do mesmo modo que necessidade de vasopressor, dímero D elevado na admissão e PCR elevada no segundo dia de hospitalização foram fatores de risco para IRA em COVID-19 (Iglesias *et al.*, 2023).

Nossa pesquisa demonstrou que níveis de PCR na admissão foram estatisticamente significantes para desenvolvimento de IRA em COVID-19. Assim como em estudo realizado no México, com 307 participantes, no qual nível PCR, bem como DM, DRC, uso de norepinefrina e gravidade da COVID, foram fatores independentes para IRA. Nesse estudo, 33,6% dos participantes apresentaram IRA, sendo que, desses, 53,4% apresentaram IRA antes da UTI. Contudo, de acordo com os autores, não foi possível aplicar um modelo de regressão estatística específico para fatores associados à IRA adquirida na comunidade e IRA hospitalar. Na comparação entre IRA adquirida antes e depois da hospitalização, os pacientes com IRA após a hospitalização apresentaram maior necessidade de VM invasiva (Dehesa-López *et al.*, 2022).

São necessárias mais pesquisas para melhor entendimento sobre os componentes desencadeantes da COVID-19, tal como o envolvimento dos níveis de PCR como marcadores dessa doença (Almeida *et al.*, 2021; Smilowitz *et al.*, 2021). Sabe-se que níveis elevados de citocinas e um estado hiperinflamatório induzido pela infecção por SARS-CoV-2 retratam a COVID-19 (Ghosn *et al.*, 2021; Kapp *et al.*, 2021; Parasher, 2021; Karki; Kanneganti, 2022). Nesse contexto, temos a PCR como um biomarcador de inflamação sintetizado pelo fígado em resposta à interleucina-6 (IL-6). Pesquisadores com o objetivo de investigar a capacidade da PCR, IL-6 e procalcitonina, prevendo casos leves e graves de COVID-19, demonstraram por análise do modelo de risco proporcional de Cox que PCR e IL-6 são potenciais fatores independentes para prever a gravidade da COVID-19 (Liu *et al.*, 2020).

Estudo de revisão sistemática mostra que a inclusão do acompanhamento rotineiro dos níveis de PCR é fundamental para prever a gravidade da COVID-19 (Yitbarek *et al.*, 2021). Com o intuito de explorar as associações entre concentrações de PCR na admissão hospitalar e resultados clínicos em pacientes com COVID-19, estudo identificou que 93,5% de sua amostra apresentaram altos níveis de concentração de PCR (mediana 108 mg/L;53-169). Esses autores afirmaram que pacientes com PCR acima do valor mediano na admissão tiveram maior probabilidade de ter tromboembolismo venoso, doença crítica e IRA (Smilowitz *et al.*, 2021). Ainda, estudo realizado com pacientes internados com COVID-19 demonstrou que ferritina sérica, lactato desidrogenase e PCR na admissão são preditores de mortalidade.

A IRA pode preceder a DRC, que, se mantida por mais de três meses, passa a ser um indicativo de DRC (Kellum *et al.*, 2012; Chawla *et al.*, 2017; Jager *et al.*, 2019; Hassan; Balogun, 2022). Assim, além das complicações da IRA em hospitalização, pacientes que sobrevivem à IRA podem ter agravos continuados mesmo após a alta hospitalar, como relatado por estudo realizado nos EUA com 459 pacientes hospitalizados com COVID-19. Neste estudo, entre os 18,1% pacientes que necessitaram de diálise, 32,5% sobreviveram e 44,4% permaneceram dependentes de diálise no pós-alta hospitalar (El Mouhayyar *et al.*, 2022), bem como estudo realizado 2.650 pacientes internados com COVID-19 na Índia. Os autores revelaram que, entre os pacientes sem DRC, 40,9% dos sobreviventes de IRA não recuperaram a função renal até o momento da alta, conferindo maior demanda por continuidade de tratamento nefrológico rigoroso para esses pacientes após alta hospitalar (Sindhu *et al.*, 2022).

Uma meta-análise observou que pacientes com COVID-19 e DRC, quando comparados a pacientes com COVID-19 e outras comorbidades coexistentes, apresentam maior frequência de hospitalizações e internações em UTI. Pacientes com DRC apresentaram cerca de três vezes mais risco de desenvolvimento de IRA. O estudo aponta dados que revelam que a DRC provoca um impacto no sistema imunológico como inflamação sistêmica prolongada e imunossupressão adquirida (Hidayat *et al.*, 2023).

Com relação à carga econômica da DRC global, pesquisadores apontam a falta de parâmetros disponíveis para essa avaliação. O estudo incluiu 31 países e observou que apenas nove países/regiões tinham fontes disponíveis para todos os parâmetros de custos, e, entre esses, sete países/regiões não apresentavam estimativas para a IRA. De acordo com este estudo, com base em dados disponíveis publicamente, valores padronizados para dólares americanos de 2022, um *rank* anual de custos médios de \$57.334 por pacientes com hemodiálise coloca o Brasil na segunda posição com menor gasto com o tratamento (\$14.988), e a Índia em primeiro

em relação aos 31 países estudados. Referente à IRA, o *rank* posiciona o Brasil na terceira colocação com menor custo (\$970), visto que a média de todos os países contabilizada em \$5.975 (Jha *et al.*, 2023). O estudo considera que o *status* econômico de cada país pode afetar a gestão das questões que envolve a DRC.

Estudo publicado com dados de 2017, que aponta para um total de 860,8 milhões de pessoas com acometimento renal, incluindo indivíduos em TRS, DRC e IRA, sendo 13,3 milhões referentes à IRA. De acordo com esse estudo, ao não considerar este *continuum* entre IRA e DRC, pode ocorrer um desvio da importância do impacto negativo da IRA. Assim, ressalta-se para a importância de sensibilizar a sociedade para um número global alarmante de danos renais com grande impacto para os sistemas de saúde (Jager *et al.*, 2019).

A IRA é um agravante para pacientes hospitalizados com COVID-19 (Rolón *et al.*, 2022; Sang *et al.*, 2020; Contreras-Villamizar *et al.*, 2023). Dessa forma, é necessário considerar o impacto do envelhecimento da população, que incorre em aumento de doenças crônicas, elevando a predisposição ao desenvolvimento de IRA (Zhang *et al.*, 2023). Apresentaram-se como desfecho o aumento da necessidade de recursos do setor terciário da saúde, o tempo de hospitalização e mortalidade ou propensão ao desenvolvimento de DRC (Zeng *et al.*, 2014; Sabaghian *et al.*, 2022; Sullivan *et al.*, 2022; Ray; Reddy, 2023). Assim, identificar fatores preditores de IRA em amostra de pacientes de hospital universitário do interior de São Paulo pode auxiliar na implantação de um cuidado com foco na saúde renal, contribuindo para redução de agravos à saúde do indivíduo e reduzindo ônus ao sistema de saúde.

A IRA se torna um desafio, principalmente para países de renda média e baixa, uma vez que o diagnóstico tardio e a escassez de recursos para tratamento culminam em complicações graves, aumento de mortalidade e custos que poderiam ser evitados (Hoste *et al.*, 2018). No tocante à população de maior vulnerabilidade econômica, é necessário ressaltar os impactos na saúde renal da população negra, visto sua maior susceptibilidade às complicações cardiovasculares, metabólicas e renais (Grosicki *et al.*, 2022).

Dessa forma, é necessária a formulação de políticas públicas, perpassando por esforços para redução de disparidades raciais, preconizando a equidade no atendimento com vistas às necessidades de cada população; maior investimento financeiro em pesquisas; inclusão significativa de atenção à saúde da pessoa idosa/população de etnia negra na grade curricular de formação dos profissionais de saúde com educação continuada; e investimento no

diagnóstico precoce, tratamento conservador e disponibilidade de recursos para clínica no setor terciário de atenção à saúde. Ademais, é necessário enfatizar a necessidade de valorização da Atenção Básica, que se torna o principal protagonista no sistema de saúde, por meio do qual deve ocorrer busca ativa dos mais vulneráveis e intervenção de equipe multi e interdisciplinar.

Esta tese apresenta algumas limitações. Houve necessidade de excluir pacientes cujos dados não estavam completos nos prontuários. O desenho retrospectivo não permitiu a inserção de variáveis que seriam importantes para a análise, e que não estavam disponíveis no banco para todos os pacientes ao longo de todo o período de observação, como ausência de valores de CrS basal entre outros dados laboratoriais, débito urinário, número de pacientes em UTI e TRS. Outra limitação, a falta de inclusão de medicamentos de todos os pacientes ao longo de sete dias, visto a forma manual da coleta de dados.

Quanto às contribuições deste estudo, apresentamos o perfil sociodemográfico, clínico e laboratorial, analisando o tempo de sobrevida livre de IRA nos pacientes e os fatores de risco associados ao desenvolvimento de IRA de pacientes hospitalizados com COVID-19 sem IRA na admissão em um hospital universitário de um município paulista. Abordamos um recorte de pacientes que remete a um período de internação que engloba o ápice da primeira onda de COVID-19 no Brasil (Estrada; Nóbrega, 2022). Este estudo traz contribuições para a prática clínica e para o cuidado, destacando a importância da rotina de monitoração dos níveis de CrS e PCR em pacientes hospitalizados com COVID-19, visto que estes foram fatores associados a ocorrência de IRA, principalmente em pacientes do sexo masculino com idade igual ou acima de 60 anos. Ressaltamos também a necessidade do controle adequado de HAS, DM e IC nestes pacientes com objetivo de reduzir futuros agravos à saúde.

Este estudo poderá também auxiliar na sensibilização da equipe dos serviços de atenção primária à saúde para a importância da saúde renal e acompanhamento dos fatores associados ao desenvolvimento de IRA, especialmente da população mais vulnerável como minorias raciais e pessoa idosa após alta hospitalar por COVID-19.

O cenário pandêmico trouxe muitas inquietações e muitos desafios para os pesquisadores. Como estudos futuros, a continuidade das investigações, com acompanhamento longitudinal desses pacientes, seria um caminho promissor de pesquisas na área. Além disso, explorar o banco de dados incluindo o período após imunização seria também desejável assim como o desenvolvimento de DRC em pessoas idosas pós-período pandêmico, análise do impacto de medicamentos nefrotóxicos no desenvolvimento de IRA em pacientes com COVID-

19, sem IRA na admissão hospitalar e análises de custos dos pacientes com COVID-19 que desenvolveram IRA ao longo dos sete dias de internação.



Os resultados obtidos nesta tese permitem concluir que a amostra deste estudo foi constituída por maioria dos pacientes com COVID-19 grave, com idade menor que 60 anos e do sexo masculino. As comorbidades mais frequentes foram HAS, DM e IM, com alterações nos exames laboratoriais referentes a níveis mais elevados de PCR e dímero D e níveis mais baixos de linfócitos. No período de sete dias, sete pacientes foram a óbito. O menor tempo de sobrevivência sem IRA foi observado nos pacientes com idade mais avançada com HAS, DM e IC. A incidência de IRA foi de 10%. Os pacientes com IRA eram em sua maioria mais velhos, do sexo masculino, com menor TFG e níveis de albumina, níveis mais elevados de CrS, PCR e dímero d. A idade, valores séricos de CrS e PCR na admissão hospitalar foram os preditores que apresentaram associação estatisticamente significativa com o desfecho de IRA no período de seguimento de sete dias.



- ADAMCZAK, M.; SURMA, S.; WIĘCEK, A. Acute kidney injury in patients with COVID-19: Epidemiology, pathogenesis and treatment. **Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University**, v. 31, n. 3, p. 317–326, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.17219/acem/143542>
- AHMADIAN, E. et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. **Reviews in medical virology**, v. 31, n. 3, p. e2176, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rmv.2176>
- AHSAN, M. N. et al. Outcomes of COVID-19 patients with acute kidney injury and longitudinal analysis of laboratory markers during the hospital stay: A multi-center retrospective cohort experience from Pakistan. **Medicine**, v. 102, n. 6, p. e32919, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000032919>
- AL ABRI, S. Y.; BURAD, J.; AL WAHAIBI, M. M. The incidence of acute kidney injury (AKI) in critically ill COVID-19 patients: A single-center retrospective cohort study at a tertiary level hospital in Oman. **Cureus**, v. 15, n. 6, p. e40340, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.40340>
- ALCALDE, P. R.; KIRSZTAJN, G. M. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. **Jornal brasileiro de nefrologia: 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 40, n. 2, p. 122–129, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-3918>
- ALENEZI, F. K. et al. Incidence and risk factors of acute kidney injury in COVID-19 patients with and without acute respiratory distress syndrome (ARDS) during the first wave of COVID-19: a systematic review and Meta-Analysis. **Renal failure**, v. 43, n. 1, p. 1621–1633, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.2011747>
- ALMEIDA, D. C. et al. Acute kidney injury: Incidence, risk factors, and outcomes in severe COVID-19 patients. **PloS one**, v. 16, n. 5, p. e0251048, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251048>
- ARIKAN, H. et al. Characteristics and outcomes of acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients: A multicenter study by the Turkish society of nephrology. **PloS one**, v. 16, n. 8, p. e0256023, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256023>
- ARMALY, Z.; KINANEH, S.; SKORECKI, K. Renal manifestations of covid-19: Physiology and pathophysiology. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 6, p. 1216, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm10061216>
- BADER, F. et al. Heart failure and COVID-19. **Heart failure reviews**, v. 26, n. 1, p. 1–10, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10008-2>
- BANERJEE, D. et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. **Kidney international**, v. 97, n. 6, p. 1076–1082, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.018>
- BARRETTI, P. The new Brazilian dialysis census. **Jornal brasileiro de nefrologia: 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 44, n. 3, p. 308–309, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-E006en>
- BASHIR, A. M. et al. Prevalence of acute kidney injury in covid-19 patients- retrospective single-center study. **Infection and drug resistance**, v. 15, p. 1555–1560, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IDR.S357997>

- BAYRAKCI, N. et al. The incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients diagnosed with COVID-19 followed up in intensive care unit. **Therapeutic apheresis and dialysis: official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy**, v. 26, n. 5, p. 889–896, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1744-9987.13790>
- BISWAS, M. et al. Association of sex, age, and comorbidities with mortality in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. **Intervirolgy**, v. 64, n. 1, p. 1–12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000512592>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Boletim do dia da consciência negra. **ELSA Brasil**. Brasília, 2023. (Edição especial do Boletim ELSA-Brasil). Disponível em: <http://elsabrasil.org/boletim-do-dia-da-consciencia-negra/>. Acesso em: 30 jan. 2024.
- BORGES, A. A. SARS-CoV-2: origem, estrutura, morfogênese e transmissão. In: BARRAL-NETTO, Manoel et al. Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais. **EDUFBA**. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.9771/9786556300443>
- BOWE, B. et al. Acute kidney injury in a national cohort of hospitalized US veterans with COVID-19. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 16, n. 1, p. 14–25, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.2215/CJN.09610620>
- BYAMBASUREN, O. et al. Estimating the extent of asymptomatic COVID-19 and its potential for community transmission: Systematic review and meta-analysis. **Official Journal of the Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada**, v. 5, n. 4, p. 223–234, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3138/jammi-2020-0030>
- CAI, X. et al. Risk factors for acute kidney injury in adult patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in medicine**, v. 8, p. 719472, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.719472>
- CASCELLA, Marco et al. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). **Statpearls** [internet], 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150360/>
- CHARLSON, M. E. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **Journal of chronic diseases**, v. 40, n. 5, p. 373–383, 1987. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
- CHAWLA, L. S. et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. **Nature reviews. Nephrology**, v. 13, n. 4, p. 241–257, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.2>
- CHEN, Y.-T. et al. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. **Critical care (London, England)**, v. 24, n. 1, p. 346, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03009-y>
- CHENG, Y. et al. The incidence, risk factors, and prognosis of acute kidney injury in adult patients with Coronavirus disease 2019. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 15, n. 10, p. 1394–1402, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2215/CJN.04650420>
- COCA, S. G.; SINGANAMALA, S.; PARIKH, C. R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. **Kidney international**, v. 81, n. 5, p. 442–448, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.379>

- CONTRERA ROLÓN, N. et al. Characteristics of acute kidney injury in adult patients with severe COVID-19. **Medicina**, v. 82, n. 2, p. 172–180, 2022. Disponível em: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol82-22/n2/172.pdf>
- CONTRERAS-VILLAMIZAR, K. et al. Risk factors associated with acute kidney injury in a cohort of hospitalized patients with COVID-19. **BMC nephrology**, v. 24, n. 1, p. 140, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03172-8>
- CORONAVIRUS BRASIL. Painel da doença coronavírus (COVID-19) **Coronavírus Brasil**. Acesso em: 14 de abr. de 2021. Acesso atualizado em: 23 de março de 2023. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.
- CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19). Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. **World Health Organization**. 2020. Disponível em: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it). Acesso atualizado em: 23 de março de 2023.
- COSTA, R. L. DA et al. Acute kidney injury in patients with Covid-19 in a Brazilian ICU: incidence, predictors and in-hospital mortality. **Jornal brasileiro de nefrologia: órgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 43, n. 3, p. 349–358, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0144>
- CRUZ, T. H. DA *et al.* Apoio social percebido por cuidadores familiares de pacientes renais crônicos em hemodiálise. **REME rev. min. enferm**, v. 22, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/1415-2762.20180054>
- DAYYAB, F. M. et al. Determinants of mortality among hospitalized patients with COVID-19 during first and second waves of the pandemic: A retrospective cohort study from an isolation center in Kano, Nigeria. **PloS one**, v. 18, n. 2, p. e0281455, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281455>
- DEHESA-LÓPEZ, E. et al. Clinical characteristics and factors associated with acute kidney injury among patients hospitalized with coronavirus disease: an observational retrospective study. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 140, n. 4, p. 566–573, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.0668.R1.121121>
- DEL VECCHIO, L.; LOCATELLI, F. Hypoxia response and acute lung and kidney injury: possible implications for therapy of COVID-19. **Clinical kidney journal**, v. 13, n. 4, p. 494–499, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa149>
- DELLEPIANE, S.; LEVENTHAL, J. S.; CRAVEDI, P. T cells and acute Kidney Injury: A two-way relationship. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 1546, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01546>
- DOUSDAMPANIS, P. *et al.* Kidney Issues Associated with COVID-19 Disease. **Encyclopedia**, v. 3, n. 3, p. 1085–1104, 31 ago. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/encyclopedia3030079>
- DUFF, S.; MURRAY, P. T. Defining early recovery of acute kidney injury. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 15, n. 9, p. 1358–1360, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2215/CJN.13381019>
- ERBEN, Y. et al. Race affects adverse outcomes of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and acute kidney injury in coronavirus disease 2019 hospitalized patients. **Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders**, v. 11, n. 1, p. 19–24.e3, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2022.05.019>

- EL MOUHAYYAR, C. et al. Factors associated with severity of acute kidney injury and adverse outcomes in critically ill patients with COVID-19. **Nephron**, v. 146, n. 6, p. 584–592, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000524657>
- EMILIANO, P. C.; VIVANCO, M. J. F.; DE MENEZES, F. S. Information criteria: How do they behave in different models? **Computational statistics & data analysis**, v. 69, p. 141–153, 2014. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.csda.2013.07.032>
- ESTRADA, C. D.; NÓBREGA, L. COVID-19: balanço de dois anos da pandemia aponta vacinação como prioridade. **Portal Fiocruz**. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/covid-19-balanco-de-dois-anos-da-pandemia-aponta-vacinacao-como-prioridade>
- FANG, L.; KARAKIULAKIS, G.; ROTH, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? **The Lancet. Respiratory medicine**, v. 8, n. 4, p. e21, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
- FRISONI, P. et al. Cytokine storm and histopathological findings in 60 cases of COVID-19-related death: from viral load research to immunohistochemical quantification of major players IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-15 and TNF- $\alpha$ . **Forensic science, medicine, and pathology**, v. 18, n. 1, p. 4–19, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12024-021-00414-9>
- GABARRE, P. et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. **Intensive care medicine**, v. 46, n. 7, p. 1339–1348, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>
- GEERLINGS, S. E.; HOEPELMAN, A. I. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). **FEMS immunology and medical microbiology**, v. 26, n. 3–4, p. 259–265, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x>
- GEETHA, D. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the kidney community: lessons learned and future directions. **Nature reviews. Nephrology**, v. 18, n. 11, p. 724–737, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.17863/CAM.88767>
- GHOSN, M. et al. Severe acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19 admitted to ICU: Incidence, risk factors, and outcomes. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 6, p. 1217, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm10061217>
- GORBALENYA, A. E. *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nature microbiology**, v. 5, n. 4, p. 536–544, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
- GRAMS, M. E. et al. Explaining the racial difference in AKI incidence. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 25, n. 8, p. 1834–1841, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013080867>
- GRIEB, P. et al. Hypoxia may be a determinative factor in COVID-19 progression. **Current research in pharmacology and drug discovery**, v. 2, n. 100030, p. 100030, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100030>
- GROSICKI, G. J. et al. Racial and ethnic disparities in cardiometabolic disease and COVID-19 outcomes in White, Black/African American, and Latinx populations: Social determinants of health. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 71, p. 4–10, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.04.004>
- GROTI ANTONIC, K. et al. Men, testosterone and Covid-19. **Clinical endocrinology**, v. 100, n. 1, p. 56–65, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/cen.14952>

- GU, X. et al. Association of acute kidney injury with 1-year outcome of kidney function in hospital survivors with COVID-19: A cohort study. **EBioMedicine**, v. 76, n. 103817, p. 103817, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103817>
- HALL, A.; BUSSE, L. W.; OSTERMANN, M. Angiotensin in critical care. **Critical care (London, England)**, v. 22, n. 1, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1995-z>
- HAMMING, I. et al. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. **The Journal of pathology**, v. 212, n. 1, p. 1–11, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/path.2162>
- HASSAN, M. O.; BALOGUN, R. A. The effects of race on acute kidney injury. **Journal of clinical medicine**, v. 11, n. 19, p. 5822, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm11195822>
- HIDAYAT, A. A. et al. Risk factors and clinical characteristics of acute kidney injury in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Pathophysiology**, v. 30, n. 2, p. 233–247, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pathofisiologia30020020>
- HILTON, J. et al. COVID-19 and acute kidney injury. **Critical care clinics**, v. 38, n. 3, p. 473–489, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.705908>
- HIRSCH, J. S. et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. **Kidney international**, v. 98, n. 1, p. 209–218, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>
- HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271–280.e8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- HOSTE, E. A. J. et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. **Nature reviews. Nephrology**, v. 14, n. 10, p. 607–625, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0052-0>
- HU, Y. et al. CAR T-cell treatment during the COVID-19 pandemic: Management strategies and challenges. **Current research in translational medicine**, v. 68, n. 3, p. 111–118, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.retram.2020.06.003>
- HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- HUANG, N. X. et al. Systematic review and meta-analysis of the clinical outcomes of ACEI/ARB in East-Asian patients with COVID-19. **PloS one**, v. 18, n. 1, p. e0280280, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0280280>
- HUSAIN-SYED, F.; SLUTSKY, A. S.; RONCO, C. Lung-kidney cross-talk in the critically ill patient. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 194, n. 4, p. 402–414, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0420CP>
- IGLESIAS, J. et al. Acute kidney injury associated with severe SARS-CoV-2 infection: Risk factors for morbidity and mortality and a potential benefit of combined therapy with Tocilizumab and corticosteroids. **Biomedicines**, v. 11, n. 3, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030845>
- JAGER, K. J. et al. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. **Kidney international**, v. 96, n. 5, p. 1048–1050, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz174>

- JHA, V. et al. Global economic burden associated with chronic kidney disease: A pragmatic review of medical costs for the Inside CKD research programme. **Advances in therapy**, v. 40, n. 10, p. 4405–4420, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02608-9>
- JOANNIDIS, M. et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 Workgroup. **Intensive care medicine**, v. 46, n. 4, p. 654–672, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05869-7>
- JONES, K. E. et al. Global trends in emerging infectious diseases. **Nature**, v. 451, n. 7181, p. 990–993, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature06536>
- JOSE, R. J.; MANUEL, A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. **The Lancet. Respiratory medicine**, v. 8, n. 6, p. e46–e47, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
- KANBAY, M. et al. Acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients. **International urology and nephrology**, v. 54, n. 5, p. 1097–1104, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11255-021-02972-x>
- KAPP, M. E. et al. Renal considerations in COVID-19: Biology, pathology, and pathophysiology: Part 1 biology, pathology and pathophysiology. **ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)**, v. 67, n. 10, p. 1087–1096, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001530>
- KARIMI, Z. et al. Potential mechanisms of the SARS-CoV-2-induced AKI progression to CKD: A forward-looking perspective. **Iranian journal of kidney diseases**, v. 15, n. 4, p. 243–255, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.52547/ijkd.6311>
- KARKI, R.; KANNEGANTI, T.-D. Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19. **Journal of translational medicine**, v. 20, n. 1, p. 542, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03767-z>
- KELLUM, John A. et al. kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. **Kidney international supplements**, v. 2, n. 1, p. 1-138, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.1>
- KELLUM, J. A. *et al.* Acute kidney injury. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 7, n. 1, p. 52, 15 jul. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z>
- KHAIRY, Y. et al. Prevalence of hypertension and associated risks in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis of meta-analyses with 1468 studies and 1,281,510 patients. **Systematic reviews**, v. 11, n. 1, p. 242, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13643-022-02111-2>
- KHWAJA, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. **Nephron. Clinical practice**, v. 120, n. 4, p. c179-84, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000339789>
- KLAHR, S. The kidney in hypertension—villain and victim *New Engl J Med* (1989) 320: 731-733. **The New England Journal of Medicine**, v. 320, p. 731-733, 1989. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM198903163201110>
- KLEIN, S. L.; FLANAGAN, K. L. Sex differences in immune responses. **Nature reviews. Immunology**, v. 16, n. 10, p. 626–638, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.90>

- KOLEY, S.; BOSE, A.; MUKHERJEE, M. Acute Kidney Injury in Adults due to COVID-19 infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Survey in Fisheries Sciences**, 2023. Disponible em: <https://doi.org/10.53555/sfs.v10i1S.2160>
- KUNUTSOR, S. K.; LAUKKANEN, J. A. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Annals of medicine**, v. 52, n. 7, p. 345–353, 2020. Disponible em: <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1790643>
- LAGUNAS-RANGEL, F. A.; CHÁVEZ-VALENCIA, V. Laboratory findings that predict a poor prognosis in COVID-19 patients with diabetes: A meta-analysis. **Endocrinología Diabetes y Nutrición (English ed)**, v. 68, n. 7, p. 520–522, 2021. Disponible em: <https://doi.org/10.1016/j.endien.2021.11.002>
- LEE, M. M. Y. et al. Effects of renin-angiotensin system blockers on outcomes from COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy**, v. 10, n. 1, p. 68–80, 2024. Disponible em: <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad067>
- LI, Q. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. **The New England journal of medicine**, v. 382, n. 13, p. 1199–1207, 2020. Disponible em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
- LI, W. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. **Nature**, v. 426, n. 6965, p. 450–454, 2003. Disponible em: <https://doi.org/10.1038/nature02145>
- LIU, F. et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. **Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology**, v. 127, n. 104370, p. 104370, 2020. Disponible em: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>
- LIU, Y. et al. Clinical risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of recent observational studies. **Expert review of anticancer therapy**, v. 21, n. 1, p. 107–119, 2021. Disponible em: <https://doi.org/10.1080/14737140.2021.1837628>
- MAGESH, S. et al. Disparities in COVID-19 outcomes by race, ethnicity, and socioeconomic status: A systematic-review and meta-analysis. **JAMA network open**, v. 4, n. 11, p. e2134147, 2021. Disponible em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.34147>
- MAHALINGASIVAM, V. et al. COVID-19 and kidney disease: insights from epidemiology to inform clinical practice. **Nature reviews. Nephrology**, v. 18, n. 8, p. 485–498, 2022.
- MAHJANI, M. et al. Postmortem histopathologic findings and SARS-CoV-2 detection in autopsy kidneys of patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **American journal of clinical pathology**, v. 159, n. 5, p. 429–436, 2023. Disponible em: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqad001>
- MALLHI, T. H. et al. Incidence, risk factors and outcomes of acute kidney injury among COVID-19 patients: A systematic review of systematic reviews. **Frontiers in medicine**, v. 9, p. 973030, 2022. Disponible em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.973030>
- MARCINKIEWICZ, J.; WITKOWSKI, J. M.; OLSZANECKI, R. The dual role of the immune system in the course of COVID-19. The fatal impact of the aging immune system. **Central-European journal of immunology**, v. 46, n. 1, p. 1–9, 2021. Disponible em: <https://doi.org/10.5114/ceji.2021.105240>

- MIR, T. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem review of pathophysiology. **Annals of medicine and surgery** (2012), v. 69, n. 102745, p. 102745, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102745>
- MOLEDINA, D. G. et al. The association of COVID-19 with acute kidney injury independent of severity of illness: A multicenter cohort study. **American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 77, n. 4, p. 490- 499.e1, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.12.007>
- MURUGAN, R. et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. **Kidney international**, v. 77, n. 6, p. 527–535, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ki.2009.502>
- NADIM, M. K. et al. Publisher Correction: COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. **Nature reviews. Nephrology**, v. 16, n. 12, p. 765, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>
- NARAYANASHETTY, S. *et al.* A study of acute kidney injury in COVID-19. **APIK Journal of Internal Medicine**, v. 11, n. 2, p. 88, 2023. Disponível em: [https://doi.org/10.4103/ajim.ajim\\_12\\_22](https://doi.org/10.4103/ajim.ajim_12_22)
- NERBASS, F. B. *et al.* Censo Brasileiro de Diálise 2021. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 45, n. 2, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0083pt>
- NG, J. H. et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. **Kidney international**, v. 98, n. 6, p. 1530–1539, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.030>
- NI, W. et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. **Critical care (London, England)**, v. 24, n. 1, p. 422, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>
- OLIVEIRA, G. E. D. et al. Acute kidney injury and COVID-19 in young adults in intensive care. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 37, p. eAPE02751, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.37689/acta-ape/2024AO0027511>
- OU, X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 1620, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
- OUNCI, E. et al. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19: prevalence, risk factors and mortality in eastern Morocco. **Journal of nephrology**, v. 35, n. 9, p. 2383–2386, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40620-022-01401-1>
- OUYANG, L. et al. Association of acute kidney injury with the severity and mortality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. **The American journal of emergency medicine**, v. 43, p. 149–157, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.08.089>
- OWEIS, A. O. et al. Acute kidney injury among hospital-admitted COVID-19 patients: A study from Jordan. **International journal of general medicine**, v. 15, p. 4475–4482, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S360834>
- PANITCHOTE, A. et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. **Annals of intensive care**, v. 9, n. 1, p. 74, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0552-5>

- PARASHER, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. **Postgraduate medical journal**, v. 97, n. 1147, p. 312–320, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577>
- PARK, B. D.; FAUBEL, S. Acute kidney injury and acute respiratory distress syndrome. **Critical care clinics**, v. 37, n. 4, p. 835–849, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.007>
- PASSONI, R. et al. Occurrence of acute kidney injury in adult patients hospitalized with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Nefrología (English Edition)**, v. 42, n. 4, p. 404–414, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.09.002>
- PECLY, I. M. D. *et al.* A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 43, n. 4, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0204>
- PEI, G. et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 31, n. 6, p. 1157–1165, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276>
- PENG, Q. et al. Differences in clinical characteristics between younger and older patients with COVID-19 and their relationship with the length of hospital stay. **Journal of intensive medicine**, v. 1, n. 2, p. 123–129, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2021.05.002>
- PEREIRA, B. J. et al. Risk factors for the progression of chronic kidney disease after acute kidney injury. **Jornal brasileiro de nefrologia: órgão oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 39, n. 3, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20170041>
- PEREIRA, C. V.; LEITE, I. C. G. Health-related quality of life of patients undergoing hemodialysis therapy. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 32, n. 3, p. 267–274, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1982-0194201900037>
- PHILLIPS, T. et al. Acute kidney injury in COVID-19: Identification of risk factors and potential biomarkers of disease in a large UK cohort. **Nephrology (Carlton, Vic.)**, v. 26, n. 5, p. 420–431, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/nep.13847>
- RADOVIC, S. et al. SARS-CoV-2 infection of kidney tissues from severe COVID-19 patients. **Journal of medical virology**, v. 95, n. 2, p. e28566, 2023. Disponível em <https://doi.org/10.1002/jmv.28566>
- RADULESCU, D. et al. Acute kidney injury in moderate and severe COVID-19 patients: Report of two university hospitals. **Experimental and therapeutic medicine**, v. 23, n. 1, p. 37, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10959>
- RAINA, R. et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in COVID-19: A systematic review. **Blood purification**, v. 51, n. 3, p. 199–212, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000514940>
- RANGASWAMI, J. et al. Cardiorenal syndrome: Classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: A scientific statement from the American heart association. **Circulation**, v. 139, n. 16, p. e840–e878, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664>

- RAY, N.; REDDY, P. H. Structural and physiological changes of the kidney with age and its impact on chronic conditions and COVID-19. **Ageing research reviews**, v. 88, n. 101932, p. 101932, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101932>
- RIBEIRO, A. C.; UEHARA, S. C. DA S. A. Hipertensão arterial sistêmica como fator de risco para a forma grave da COVID-19: revisão de escopo. **Revista de Saúde Pública**, v. 56, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2022056004311>
- RIBEIRO, J. A. *et al.* Raça/cor da pele e morbimortalidade por COVID-19 no estado de São Paulo-SP. **REME-Revista Mineira de Enfermagem**, v. 27, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.35699/2316-9389.2023.40517>
- RIDDLE, M. C. *et al.* COVID-19 in people with diabetes: Urgently needed lessons from early reports. **Diabetes care**, v. 43, n. 7, p. 1378–1381, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dci20-0024>
- RONCO, C.; REIS, T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. **Nature reviews. Nephrology**, v. 16, n. 6, p. 308–310, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>
- ROSNER, M. H. Acute Kidney Injury in the Elderly. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 29, n. 3, p. 565–578, 2013. Disponível: <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.05.001>
- SABAGHIAN, T. *et al.* COVID-19 and acute kidney injury: A systematic review. **Frontiers in medicine**, v. 9, p. 705908, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.705908>
- SAMAAN, F. *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**, v. 17, n. 1, p. e0261958, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261958>
- SAMUEL, L. J. *et al.* Race, ethnicity, poverty and the social determinants of the coronavirus divide: U.S. county-level disparities and risk factors. **BMC public health**, v. 21, n. 1, p. 1250, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11205-w>
- SANG, Ling *et al.* The incidence, risk factors and prognosis of acute kidney injury in severe and critically ill patients with COVID-19 in mainland China: a retrospective study. **BMC pulmonary medicine**, v. 20, p. 1-10, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01305-5>
- SAWHNEY, S. *et al.* Post-discharge kidney function is associated with subsequent ten-year renal progression risk among survivors of acute kidney injury. **Kidney international**, v. 92, n. 2, p. 440–452, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.02.019>
- SCHAUBROECK, H. *et al.* Acute kidney injury in critical COVID-19: a multicenter cohort analysis in seven large hospitals in Belgium. **Critical care (London, England)**, v. 26, n. 1, p. 225, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04086-x>
- SEE, Y. P. *et al.* Risk factors for development of acute kidney injury in COVID-19 patients: A retrospective observational cohort study. **Nephron**, v. 145, n. 3, p. 256–264, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000514064>
- SELBY, N. M. *et al.* Covid-19 and acute kidney injury in hospital: summary of NICE guidelines. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 369, p. m1963, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1963>

- SHA, J. et al. Sex differences on clinical characteristics, severity, and mortality in adult patients with COVID-19: A multicentre retrospective study. **Frontiers in medicine**, v. 8, p. 607059, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.607059>
- SHARMA, P. et al. COVID-19-associated kidney injury: A case series of kidney biopsy findings. **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 31, n. 9, p. 1948–1958, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050699>
- SHCHEPALINA, A. et al. Acute kidney injury in hospitalized patients with COVID-19: Risk factors and serum biomarkers. **Biomedicines**, v. 11, n. 5, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051246>
- SILVA, G. J. F. DA; NUGEM, R. DE C.; ROSA, R. DOS S. Monitoramento das internações na rede pública por doença renal crônica no RS, 2008 a 2012. In: **Gestão em saúde no Rio Grande do Sul: casos, análises e práticas**. v. 2, p. 235–251. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/159797>
- SINDHU, C. et al. Clinical profile and outcomes of COVID-19 patients with acute kidney injury: a tertiary centre experience from South India. **Clinical and experimental nephrology**, v. 26, n. 1, p. 36–44, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10157-021-02123-7>
- SMARZ-WIDELSKA, I. et al. Pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19-related acute kidney injury-the current state of knowledge and future perspectives. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 13, p. 7082, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms22137082>
- SMILOWITZ, N. R. et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. **European heart journal**, v. 42, n. 23, p. 2270–2279, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1103>
- SOUSA, E. L. et al. Perfil de internações e óbitos hospitalares por síndrome respiratória aguda grave causada por COVID-19 no Piauí: estudo descritivo, 2020-2021. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, n. 1, p. e2021836, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-49742022000100009>
- STATSENKO, Y. et al. Impact of age and sex on COVID-19 severity assessed from radiologic and clinical findings. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 11, p. 777070, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.777070>
- SULLIVAN, M. K. et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 from the ISARIC WHO CCP-UK Study: a prospective, multicentre cohort study. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 37, n. 2, p. 271–284, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab303>
- TANAKA, S.; TANAKA, T.; NANGAKU, M. Hypoxia as a key player in the AKI-to-CKD transition. **American journal of physiology. Renal physiology**, v. 307, n. 11, p. F1187-95, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00425.2014>
- TEIXEIRA, J. P. *et al.* Kidney Injury in COVID-19: Epidemiology, Molecular Mechanisms, and Potential Therapeutic Targets. **International Journal of Molecular Sciences**, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23042242>
- TERCEROS, L. B.; DRIEMEIER, M. COVID-19-induced acute kidney injury: a literature review. **Research, Society and Development**, v. 12, n. 2, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i2.39997>

- THOMÉ, F. S. *et al.* Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 41, n. 2, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0178>
- TIZAZU, A. M.; MENGIST, H. M.; DEMEKE, G. Aging, inflammaging and immunosenescence as risk factors of severe COVID-19. **Immunity & ageing: I & A**, v. 19, n. 1, p. 53, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12979-022-00309-5>
- TURGUT, F.; AWAD, A. S.; ABDEL-RAHMAN, E. M. Acute kidney injury: Medical causes and pathogenesis. **Journal of clinical medicine**, v. 12, n. 1, p. 375, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm12010375>
- WANG, D. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- WISHAHI, M.; KAMAL, N. M. Multidisciplinary basic and clinical research of acute kidney injury with COVID-19: Pathophysiology, mechanisms, incidence, management and kidney transplantation. **World journal of nephrology**, v. 11, n. 3, p. 105–114, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.5527/wjn.v11.i3.105>
- WU, C. *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. **JAMA internal medicine**, v. 180, n. 7, p. 934–943, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>
- XAVIER, A. R. *et al.* COVID-19: manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 56, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200049>
- XIANG, H.-X. *et al.* Renal dysfunction and prognosis of COVID-19 patients: a hospital-based retrospective cohort study. **BMC infectious diseases**, v. 21, n. 1, p. 158, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05861-x>
- YANES-LANE, M. *et al.* Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 15, n. 11, p. e0241536, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241536>
- YITBAREK, G. Y. *et al.* The role of C-reactive protein in predicting the severity of COVID-19 disease: A systematic review. **SAGE open medicine**, v. 9, p. 20503121211050755, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/20503121211050755>
- YUASA, B. K. *et al.* Acute kidney injury in elderly patients with Coronavirus infectious disease: A study of incidence, risk factors, and prognosis in Brazil. **Frontiers in nephrology**, v. 2, p. 896891, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fneph.2022.896891>
- YUKI, K.; FUJIOGI, M.; KOUTSOGIANNAKI, S. COVID-19 pathophysiology: A review. **Clinical immunology (Orlando, Fla.)**, v. 215, n. 108427, p. 108427, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- ZÁVADA, J. *et al.* A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. **Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 25, n. 12, p. 3911–3918, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp766>

ZENG, X. et al. Incidence, outcomes, and comparisons across definitions of AKI in hospitalized individuals. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 9, n. 1, p. 12–20, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.2215/CJN.02730313>

ZHANG, J. et al. Risk factors for acute kidney injury in COVID-19 patients: an updated systematic review and meta-analysis. **Renal failure**, v. 45, n. 1, p. 2170809, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2023.2170809>

ZHOU, M.; ZHANG, X.; QU, J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. **Frontiers of medicine**, v. 14, n. 2, p. 126–135, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0767-8>



## ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Lesão renal aguda em pacientes hospitalizados por COVID-19

**Pesquisador:** Sofia Cristina Iost Pavarini

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 52105321.4.0000.5504

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de São Carlos/UFSCar

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.227.648

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram extraídas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1796898.pdf, de 10/01/2022) e/ou do Projeto Detalhado (ProjetoComAlteracoes.pdf, de 10/01/2022), TERMO\_DE\_DISPENSA\_TCLE.pdf de 02/12/2021 e CartaResposta.pdf de 10/01/2022: RESUMO, HIPÓTESE (se houver), METODOLOGIA, CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.

Trata-se de um estudo quantitativo de coorte retrospectivo em uma série temporal de sete dias. A lesão renal aguda (LRA) em pacientes hospitalizados com COVID-19 tem apontado para um pior prognóstico. No entanto, os preditores de LRA associados ao covid-19 não são bem compreendidos. Quanto à metodologia, a pesquisadora aponta que, após a aprovação do estudo pela comissão de Ensino e Pesquisa do Hospital e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFSCar, o pesquisador principal, aluna de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da UFSCar, irá solicitar ao profissional responsável pelo setor de prontuários do HU-UFSCar a sua mediação para a identificação e liberação de prontuários. Autorizada a liberação dos prontuários a pesquisadora irá realizar a extração das informações dos prontuários,

**Endereço:** WASHINGTON LUIZ KM 235

**Bairro:** JARDIM GUANABARA

**CEP:** 13.565-905

**UF:** SP

**Município:** SAO CARLOS

**Telefone:** (16)3351-9685

**E-mail:** cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 5.227.648

semanalmente, de segunda a sexta-feira, com carga horária de seis horas diárias, até que todos os dados sejam coletados. A transferência das informações de interesse deste estudo para uma planilha será realizada em uma sala disponibilizada para o pesquisador, bem como, um computador para o acesso aos dados dos prontuários eletrônicos. Assim, serão coletados dados nos prontuários dos pacientes internados com COVID-19 no período de março de 2020 a março de 2021, referentes as variáveis de interesse: Caracterização sociodemográfica: sexo (masculino e feminino), idade (em anos), raça (branca, parda, negra, amarela, indígena), endereço (rua, bairro, número, cidade, estado) cidade em reside, estado civil (com vida conjugal e sem vida conjugal) nível de escolaridade (em anos).

Caracterização clínica: índice de massa corpórea - IMC (Kg/m<sup>2</sup>), HAS (sim ou não), DM (sim ou não), doença pulmonar (Sim ou não), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (Sim ou não), doença cardiovascular (Sim ou não), insuficiência cardiovascular (Sim ou não), colesterol (Sim ou não), anemia (Sim ou não), acidente vascular cerebral (AVC) (Sim ou não), infarto do miocárdio (Sim ou não), proteinúria (Sim ou não), doença hepática (Sim ou não), doença vascular periférica (Sim ou não), pancreatite (Sim ou não), neoplasia de órgão sólido (Sim ou não), hipotireoidismo (Sim ou não), hipertireoidismo (Sim ou não), data de início dos sintomas, entre outros. Caracterização hospitalar: tempo de permanência hospitalar (em dias), tempo de permanência em UTI (em dias), hemodiálise (Sim ou não), e óbito (sim ou não). Testes laboratoriais: Ureia (mg/ dL), Albumina (g/L), Creatinina de soro (mg/dL), Hemoglobina (g/dL), Linfócitos, Contagem de plaquetas, Contagem de glóbulos

brancos, Creatinina de soro (mg/dL), entre outros. Teste de imagem: Tomografia/ Ultrassonografia/ raio x dos rins. Medicamentos utilizados: ACEI/ARB (Sim ou não), Antibióticos (Sim ou não), Anticoagulante (Sim ou não), Antiviral (Sim ou não), bloqueadores de (Sim ou não), entre outros.

**Critérios de inclusão:**

- Ter idade igual ou acima de 18 anos;
- Hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 no HU-UFSCar no período de março de 2020 a março de 2021;
- Não ter DRC prévia autorreferida no momento da admissão na hospitalização.

**Critérios de exclusão:**

- Ter idade inferior a 18 anos;

**Endereço:** WASHINGTON LUIZ KM 235  
**Bairro:** JARDIM GUANABARA **CEP:** 13.565-905  
**UF:** SP **Município:** SAO CARLOS  
**Telefone:** (16)3351-9685 **E-mail:** cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 5.227.848

- Ter sido internado com COVID em período não incluído no estudo;
- Ter diagnóstico autorreferido de DRC no momento da admissão na hospitalização.

Na Carta Resposta ao CEP, em relação às pendências apresentadas, a pesquisadora afirma o seguinte:

**Pendência 1-** Detalhar dos procedimentos que serão adotados para garantir a confidencialidade de todos os dados dos participantes da pesquisa.

Foi incluído no projeto, no item "5. Procedimentos éticos", em seu segundo parágrafo, o seguinte texto: O direito à confidencialidade das informações será garantido, uma vez que, somente, os pesquisadores do projeto, que se comprometeram com o dever de sigilo e confidencialidade terão acesso os dados coletados e não farão uso destas informações para outras finalidades que não sejam científicas garantido o anonimato dos participantes. Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados após as análises estatísticas da pesquisa. O material coletado será armazenado em local seguro ao final da pesquisa, todo material será mantido em um banco de dados, com acesso restrito, sob a responsabilidade do pesquisador coordenador deste estudo.

**Pendência 2-** Garantir de que serão utilizados os dados dos pacientes obtidos durante o período de internação, exclusivamente. Se houver utilização de dados dos pacientes em seguimento ambulatorial, deverá ser necessária a obtenção de TCLE do paciente.

Foi incluído no projeto, no item 5. "Procedimentos éticos", em seu terceiro parágrafo, o seguinte texto: Este é um estudo retrospectivo, desta forma, para alcançar aos objetivos desta pesquisa, serão coletados dados registrados em prontuários no período de março de 2020 à março de 2021, sendo obtidas informações referentes, unicamente, ao período de internação de pacientes com diagnóstico de COVID-19.

**Pendência 3-** Garantir que os dados serão utilizados exclusivamente para esta pesquisa. Caso outras análises, outras avaliações sejam necessárias, utilizando-se os mesmos dados, deverá ser submetida emenda a este CEP.

<b>Endereço:</b> WASHINGTON LUIZ KM 235	<b>CEP:</b> 13.565-905
<b>Bairro:</b> JARDIM GUANABARA	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO CARLOS
<b>Telefone:</b> (16)3351-9685	<b>E-mail:</b> oephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 5.227.648

Foi incluído no projeto, no item 5. Procedimentos éticos”, em seu quarto parágrafo, o seguinte texto: Os dados obtidos por meio desta coleta de dados, serão utilizados, exclusivamente, para este estudo. Caso outras análises, outras avaliações sejam necessárias, utilizando-se os mesmos dados, deverá ser submetida emenda a este CEP.

Pendência 4- Não estão claras as razões para a inviabilidade na obtenção dos TCLE, na justificativa da dispensa do TCLE. De acordo com a Resolução CNS 466/12 (Art. IV.8), o pesquisador deverá elaborar as justificativas para a não obtenção do TCLE.

Foi incluído no projeto, no item “Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)”, o seguinte texto: Como anteriormente apresentado, se trata de um estudo retrospectivo, assim sendo, serão coletados dados arquivados referentes ao período de internação dos participantes. Considerando o contexto de pandemia por COVID-19, torna-se um risco e assim, inviável a contatação dos pacientes que receberam alta após internação por COVID-19. Desta forma, será solicitado ao comitê de ética em pesquisa, a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO I).

#### **Objetivo da Pesquisa:**

- Identificar os fatores preditores de ocorrência de lesão renal aguda em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderada a grave em um período de internação de sete dias;
- Analisar características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 moderada a grave em um período de internação de sete dias;
- Analisar associação entre incidência de lesão renal aguda e características clínicas e laboratoriais em pacientes hospitalizados com COVID-19 no período de internação de sete dias.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Quanto aos riscos, a pesquisadora informa que são considerados mínimos por se tratar de levantamento de dados já registrados em prontuários. Também afirma que será garantida a não violação de dados e a integridade dos documentos (danos físicos, cópias, rasuras), bem como será assegurada a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou econômico/financeiro. As informações obtidas pelo pesquisador serão analisadas em conjunto com as de outros participantes, não sendo divulgada a identificação de nenhum dos participantes. Aponta, ainda que não haverá qualquer

<b>Endereço:</b> WASHINGTON LUIZ KM 235	<b>CEP:</b> 13.565-905
<b>Bairro:</b> JARDIM GUANABARA	
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO CARLOS
<b>Telefone:</b> (16)3351-9685	<b>E-mail:</b> cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 5.227.848

despesa decorrente desta pesquisa, por se tratar de uma pesquisa retrospectiva. Por fim, informa que um relatório será entregue à Comissão de Ensino e Pesquisa do Hospital com um feedback de suas avaliações.

Os benefícios serão indiretos, e a pesquisadora espera que os resultados da pesquisa poderão ser utilizados como subsídio para o desenvolvimento de medidas, como a identificação do tipo de atenção adequada ao paciente hospitalizado com diagnóstico de COVID-19, potencializando ações mais assertivas, buscando redução de agravos à saúde do paciente, além de contribuir com o HU-UFSCar e a comunidade científica, fornecendo dados relacionados a COVID-19 em contexto hospitalar.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Recomendações:**

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pendência 1 - parcialmente atendida.

A pesquisadora afirma que "...Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados após as análises estatísticas da pesquisa. O material coletado será armazenado em local seguro ao final da pesquisa, todo material será mantido em um banco de dados, com acesso restrito, sob a responsabilidade do pesquisador coordenador deste estudo...".

Entretanto, é possível que tal banco de dados possa ser subtraído de alguma forma por outra pessoa não participante da pesquisa. Este CEP recomenda que as informações dos pacientes que possam levar às suas identificações sejam transformadas em códigos para que não haja tal risco.

Pendência 2, 3 e 4 - atendidas.

O Projeto será considerado aprovado com duas recomendações:

- 1) Codificação dos dados sensíveis dos voluntários (especialmente nome e outros que possam

<b>Endereço:</b> WASHINGTON LUIZ KM 235	
<b>Bairro:</b> JARDIM GUANABARA	<b>CEP:</b> 13.565-905
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> SAO CARLOS
<b>Telefone:</b> (16)3351-9685	<b>E-mail:</b> cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 5.227.648

identificá-los) no banco de dados, pois caso haja extravio ou subtração deste, os dados estarão codificados.

2) Reforça-se que os dados obtidos neste estudo deverão ser exclusivamente destinado a esta pesquisa. Qualquer outra utilização diferente, uma emenda deverá ser enviada a este CEP.

#### Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de ética em pesquisa - CEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 510 de 2016, manifesta-se por considerar "Aprovado" o projeto. Conforme dispõe o Capítulo VI, Artigo 28, da Resolução Nº 510 de 07 de abril de 2016, a responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais, cabendo-lhe, após aprovação deste Comitê de Ética em Pesquisa: II - conduzir o processo de Consentimento e de Assentimento Livre e Esclarecido; III - apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; IV - manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período mínimo de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa; V - apresentar no relatório final que o projeto foi desenvolvido conforme delineado, justificando, quando ocorridas, a sua mudança ou interrupção. Este relatório final deverá ser protocolado via notificação na Plataforma Brasil. OBSERVAÇÃO: Nos documentos encaminhados por Notificação NÃO DEVE constar alteração no conteúdo do projeto. Caso o projeto tenha sofrido alterações, o pesquisador deverá submeter uma "EMENDA".

O parecer do relator foi apreciado por uma câmara técnica virtual do CEP, atendendo às recomendações da Conep para análises de protocolos de pesquisa relativos à Covid-19.

PROJETO APROVADO COM RECOMENDAÇÕES.

#### Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1796898.pdf	10/01/2022 15:43:39		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoComAlteracoes.pdf	10/01/2022 15:33:03	SIRLEI RICARTE BENTO	Aceito
Outros	CartaResposta.pdf	10/01/2022 14:47:40	SIRLEI RICARTE BENTO	Aceito
TCLE / Termos de	TERMO_DE_DISPENSA_TCLE.pdf	02/12/2021	SIRLEI RICARTE	Aceito

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235  
 Bairro: JARDIM GUANABARA CEP: 13.565-905  
 UF: SP Município: SAO CARLOS  
 Telefone: (16)3351-9685 E-mail: cephumanos@ufscar.br



Continuação do Parecer: 5.227.648

Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_DISPENSA_TCLE.pdf	23:18:44	BENTO	Aceito
Outros	Aprovacao_NEVS.pdf	02/12/2021 23:18:04	SIRLEI RICARTE BENTO	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	02/12/2021 23:14:56	SIRLEI RICARTE BENTO	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	20/09/2021 17:12:38	SIRLEI RICARTE BENTO	Aceito
Outros	Autorizacao_HU_UFSCar.pdf	17/09/2021 17:15:33	SIRLEI RICARTE BENTO	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	13/09/2021 17:07:06	SIRLEI RICARTE BENTO	Aceito
Declaração de concordância	Termo_de_Compromisso.pdf	13/09/2021 16:55:30	SIRLEI RICARTE BENTO	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO CARLOS, 07 de Fevereiro de 2022

Assinado por:

**Adriana Sanches Garcia de Araújo**  
(Coordenador(a))

Endereço: WASHINGTON LUIZ KM 235

Bairro: JARDIM GUANABARA

CEP: 13.565-905

UF: SP Município: SAO CARLOS

Telefone: (16)3351-9685

E-mail: cephumanos@ufscar.br

## ANEXO B - Aprovação do Núcleo Executivo de Vigilância em Saúde



### UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS NÚCLEO EXECUTIVO DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE

#### PARECER

São Carlos, 1º de dezembro de 2021

**Caro proponente,**

Obrigada por submeter seu plano de contingência ao NEVS.

O plano referente à atividade de pesquisa, processo ID 37362, atende à Resolução CONSUNI 39 e/ou suas flexibilizações.

#### **Parecer: Habilitado**

A equipe do NEVS reforça que:

1. Todos os participantes de atividades habilitadas são convidados a se cadastrarem no aplicativo Guardiões da Saúde para efetivo monitoramento de suas condições de saúde. Veja em <https://www.vencendoacovid19.ufscar.br/gtve/estrategia-guardioes-da-saude>.
2. quando houver casos suspeitos e/ou confirmados, estes devem ser comunicados imediatamente pelo e-mail: [vigilanciaepidemiologica@ufscar.br](mailto:vigilanciaepidemiologica@ufscar.br)

Atenciosamente,

**Profa. Dra. Carla Andreucci Polido**

**Coordenadora em exercício do Núcleo Executivo de Vigilância em Saúde**

## ANEXO C - Hospital Universitário da Universidade Federal de São Carlos

17/09/2021 17:04 <https://mail-attachment.googleusercontent.com/attachment/u/0/?ui=2&ik=478401dc75&attid=0.1&permmsgid=msg-f:1711180...>



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
Rua Luís Vaz de Camões, nº 111 - Bairro Vila Celina  
São Carlos-SP, CEP 13566-448  
(16) 3509-2400 - <http://hu-ufscar.ebserh.gov.br>

**Carta - SEI nº 8/2021/SGPITS/GEP/HU-UFSCAR-EBSERH**

São Carlos, data da assinatura eletrônica.

Assunto: **Carta de Anuência para o Comitê de Ética em Pesquisa**

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

Rua Luís Vaz de Camões, nº 111 - Bairro Vila Celina

São Carlos-SP, CEP 13566-448

(16) 3509-2400 - <http://hu-ufscar.ebserh.gov.br>

### AUTORIZAÇÃO DE USO DE ARQUIVOS/DADOS DE PESQUISA

O Chefe Substituto do Setor de Pesquisa e Inovação Tecnológica em Saúde do HU UFSCar, declara para os devidos fins, que cederemos à pesquisadora **Sirlei Ricarte Bento**, o acesso aos arquivos de **prontuários** para serem utilizados na pesquisa: **Preditores de lesão renal aguda em pacientes hospitalizados por COVID-19: um estudo retrospectivo em uma serie temporal de sete dias, que está sob a orientação da Profa. Dra. Sofia Cristina Iost Pavarini** e equipe:

Coordenação: Profa. Drª Fabiana de Souza Orlandi

Pesquisadora colaboradora: Drª. Ana Carolina Ottaviani

Pesquisador colaborador: Dr. Henrique Pott Junior.

Esta autorização está condicionada ao cumprimento da pesquisadora aos requisitos das Resoluções do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, comprometendo-se a mesma a utilizar os dados pessoais dos participantes da pesquisa, exclusivamente para os fins científicos, mantendo o sigilo e garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades.

Antes de iniciar a coleta de dados a pesquisadora deverá apresentar o Parecer Consubstanciado devidamente aprovado, emitido por Comitê de Ética em Pesquisa, credenciado ao Sistema CEP/CONEP.



Documento assinado eletronicamente por **Elaine Gomes da Silva, Chefe de Setor, Substituto(a)**, em 17/09/2021, às 16:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ebserh.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ebserh.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o Assinatura código verificador **16334861** e o código CRC **9DDA0D79**.

<https://mail-attachment.googleusercontent.com/attachment/u/0/?ui=2&ik=478401dc75&attid=0.1&permmsgid=msg-f:1711180300108842187&th=...> 1/2

17/09/2021 17:04 <https://mail-attachment.googleusercontent.com/attachment/u/0/?ui=2&ik=478401dc75&attid=0.1&permmsgid=msg-f:1711180...>

**Referência:** Processo nº 23763.001107/2021-81 SEI nº 16334861

## ANEXO D - Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, **Profa. Dra. Sofia Cristina Iost Pavarini**, pesquisadora responsável do projeto intitulado: “Preditores de lesão renal aguda em pacientes hospitalizados por COVID-19: um estudo retrospectivo em uma serie temporal de sete dias”, em atendimento às normas CEP-CONEP solicito dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, uma vez que pesquisa em questão será realizada mediante dados já registrados em prontuários. Considerando o contexto de pandemia por COVID-19, torna-se um risco e assim, inviável a contatação dos pacientes que receberam alta após internação por COVID-19.

Declaro acatar a responsabilidade de cuidar da integridade das informações e de garantir a confidencialidade dos dados e a privacidade dos indivíduos que terão seus dados acessados. Bem como a responsabilidade de não repassar os dados coletados ou o banco de dados em sua íntegra, ou parte dele, às pessoas não envolvidas nesta equipe da pesquisa. Por fim, comprometo-me com a guarda, cuidado e utilização das informações, apenas, para cumprimento dos objetivos previstos nesta pesquisa aqui referida.

Na certeza do atendimento ao nosso pleito, colocamo-nos para esclarecimento que se fizerem necessário.

São Carlos, 20 de novembro de 2021

Atenciosamente,



---

Profa. Dra. Sofia Cristina Iost Pavarini