



UNIVERSIDADE DO PLANALTO CATARINENSE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM AMBIENTE E SAÚDE

MATHEUS WOLFF ZACCARON

ANÁLISE DOS RISCOS ASSOCIADOS À LESÃO RENAL AGUDA EM
PACIENTES DA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA COM COVID-19 NA
SERRA CATARINENSE

LAGES

2023

MATHEUS WOLFF ZACCARON

ANÁLISE DOS RISCOS ASSOCIADOS À LESÃO RENAL AGUDA EM
PACIENTES DA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA COM COVID-19 NA
SERRA CATARINENSE

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Saúde da Universidade do Planalto Catarinense - UNIPLAC.

Linha de Pesquisa: Saúde, Ambiente e Sociedade

Orientadora: Profa. Dra. Vanessa Valgas dos Santos

LAGES

2023

Ficha Catalográfica

Z13a Zaccaron, Matheus Wolff
Análise dos riscos associados à lesão renal aguda em pacientes da unidade de terapia intensiva com Covid-19 na Serra Catarinense / Matheus Wolff Zaccaron ; orientadora Prof. Dra. Vanessa Valgas dos Santos ; – 2023.
56 f. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) - Universidade do Planalto Catarinense. Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Saúde da Universidade do Planalto Catarinense. Lages, SC, 2023.

1. Insuficiência do Rim . 2. COVID-19. 3. Unidade de Terapia Intensiva. I. Santos, Vanessa Valgas dos (orientadora). II. Universidade do Planalto Catarinense. Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Saúde. III. Título.

CDD 610

Catálogo na fonte – Biblioteca Central

Matheus Wolff Zaccaron

**ANÁLISE DOS RISCOS ASSOCIADOS À LESÃO RENAL AGUDA EM
PACIENTES DA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA COM COVID-19 NA
SERRA CATARINENSE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ambiente e Saúde da Universidade do Planalto Catarinense, para obtenção do título de Mestre em Ambiente e Saúde.

Aprovada em 05 de julho de 2023.

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Vanessa Valgas dos Santos
(Orientadora – PPGAS/UNIPLAC)

Prof. Dr. Filipe Carvalho Matheus
(Examinador Titular Externo – UFSC)

Prof. Dr. Dalvan Antônio de Campos
(Examinador Titular Interno – PPGAS/UNIPLAC)

Documento assinado digitalmente
 VANESSA VALGAS DOS SANTOS
Data: 19/07/2023 08:12:39-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente
 **Filipe Carvalho Matheus**
Data: 21/08/2023 12:09:47-0300
CPF: ***.130.196-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Participação não presencial – Resolução 432/2020 e
IN 01/2023 PPGAS

Documento assinado digitalmente
 DALVAN ANTONIO DE CAMPOS
Data: 18/08/2023 20:21:02-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

DECLARAÇÃO DE ORIGINALIDADE

Declaro que os dados apresentados nesta versão da Dissertação para o Exame de Defesa de Dissertação são decorrentes de pesquisa própria e de revisão bibliográfica referenciada segundo normas científicas.

Lages, 05 de julho de 2023.



Matheus Wolff Zaccaron

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos a todas as pessoas que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização dessa dissertação de mestrado, reconhecendo sua inestimável contribuição, apoio e gratidão por tê-las ao meu lado.

Primeiramente, gostaria de agradecer minha orientadora Vanessa Valgas dos Santos. Sua orientação e dedicação foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço por compartilhar seu tempo, conhecimento, paciência e experiência ao longo de todo o processo de pesquisa.

Gostaria de estender meus agradecimentos a minha família. Minha esposa Kary e meu filho Henrique, pela paciência e compreensão que demonstraram durante a construção e dedicação dessa pesquisa.

Expresso minha gratidão aos meus pais, pelo incentivo para realização do mestrado.

Agradeço a todos os professores e colegas do Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Saúde (PPGAS), por seus incentivos, ensinamentos e acolhimento durante o curso.

E por fim, gostaria de expressar minha gratidão a Deus. Sua presença em minha vida foi fundamental para me dar forças durante os momentos desafiadores desta jornada acadêmica.

*“O destino traz as adversidades e como lidamos com elas,
é o segredo para finalmente vencer”.*

(Diego Alves de Oliveira)

RESUMO

A doença do novo coronavírus 19 causada pelo SARS-CoV-2 pode causar manifestações extrapulmonares importantes, entre elas, a Lesão Renal Aguda definida pela perda súbita da função renal com diminuição rápida do ritmo de filtração glomerular e/ou do volume urinário, gerando incapacidade de excretar produtos nitrogenados e manter a homeostase de líquidos e eletrólitos. Estudos vem mostrando que esta complicação renal pode ser resultado de fatores diretos e indiretos da infecção viral, mas que condições predisponentes como idade, sexo e presença de comorbidades poderiam estar envolvidos surgimento da lesão renal. O objetivo desta dissertação foi analisar os riscos associados à lesão renal aguda em pacientes da Unidade Terapia Intensiva com COVID-19 na Serra Catarinense. A pesquisa teve característica observacional, quantitativa, transversal, retrospectivo quanto à coleta dos dados dos prontuários de pacientes internados nas unidades de terapia intensiva com diagnóstico de pneumonia por COVID-19, que evoluíram durante o tratamento para lesão renal aguda no período de março de 2020 a dezembro de 2021. A análise estatística foi realizada através de análises quantitativas e as diferenças foram consideradas significativas para $p < 0,05$. Dos 550 prontuários eletrônicos por COVID-19 em unidade de terapia intensiva, 130 pacientes evoluíram para lesão renal aguda e dois prontuários foram excluídos por dados incompletos. O hospital atendeu 22 municípios, sendo prevalente o número de moradores da cidade de Lages (49,23%). A LRA acometeu cerca de 56,92% homens e 43,08% mulheres com média de idade $63,86 \pm 12,65$ anos. Os biomarcadores renais apresentaram um aumento significativo (Creatinina Internamento: $1,65 \pm 1,02$ LRA $2,76 \pm 1,27$; Ureia Internamento $65,49 \pm 32,83$ LRA: $118 \pm 41,62$; Potássio Internamento: $4,42 \pm 0,07$ LRA: $4,95 \pm 0,08$, $p < 0,05$). A segunda onda da infecção foi a mais deletéria, com maior número de casos e óbito. A necessidade de diálise foi observada em 81,54% dos pacientes, sendo que 18,46% realizaram apenas manejo clínico. Dos pacientes em tratamento dialítico, o óbito foi observado em 85,7% da população, ocorrendo em média $5,5 \pm 4,3$ dias após o início da lesão renal. A hipertensão arterial sistêmica é presente em 60,6% dos casos seguida da diabetes *mellitus* com 32,81%. Entre os medicamentos, observou-se uso predominante de dexametasona e ceftriaxona, ressalta-se que das medicações utilizadas o Fluconazol apresentou uma redução significativa na mortalidade. Os achados desta investigação reforçam as pesquisas que demonstram o surgimento da lesão renal aguda pela COVID-19 e destaca os pacientes idosos e hipertensos foram um grupo de risco com elevada necessidade de diálise e mortalidade.

Palavras-chaves: Lesão Renal Aguda. COVID-19. Unidade de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

The new coronavirus 19 disease caused by SARS-CoV-2 may cause important extrapulmonary manifestations, including Acute Kidney Injury (AKI) defined by sudden loss of kidney function with rapid decrease in glomerular filtration rate and/or urinary volume, generating inability to excrete nitrogen products and maintain the homeostasis of liquids and electrolytes. Studies have shown that this kidney complication may be a result of direct and indirect factors of viral infection, but that predisposing conditions such as age, gender and presence of comorbidities could be involved in the emergence of kidney injury. The objective of this dissertation was to analyze the risks associated with acute kidney injury in patients of the Intensive Care Unit with COVID-19 in Serra Catarinense. The research had observational, quantitative, cross-sectional and retrospective characteristics regarding the collection of data from the medical records of patients hospitalized in intensive care units diagnosed with pneumonia due to COVID-19, which evolved during the treatment for acute kidney injury in the period from March 2020 to December 2021. The statistical analysis was performed through quantitative analysis and the differences were considered significant for $p < 0.05$. Of the 550 electronic medical records for COVID-19 in the intensive care unit, 130 patients evolved to acute kidney injury and two records were excluded by incomplete data. The hospital served 22 municipalities, and the number of residents of the city of Lages (49.23%) was prevalent. The AKI affected about 56.92% men and 43.08% women with mean age 63.86 ± 12.65 years. Renal biomarkers showed a significant increase (Creatinine Hospitalization: 1.65 ± 1.02 AKI 2.76 ± 1.27 ; Urea Hospitalization 65.49 ± 32.83 AKI: 118 ± 41.62 ; Potassium Hospitalization: 4.42 ± 0.07 AKI: 4.95 ± 0.08 , $p < 0.05$). The second wave of infection was the most deleterious, with the highest number of cases and death. The need for dialysis was observed in 81.54% of patients, and 18.46% performed only clinical management. Among patients undergoing dialysis treatment, death was observed in 85.7% of the population, occurring on average 5.5 ± 4.3 days after the onset of kidney injury. The systemic arterial hypertension is present in 60.6% of the cases followed by diabetes mellitus with 32.81%. Among the drugs, there was a predominant use of dexamethasone and ceftriaxone, it is noteworthy that of the medications used Fluconazole showed a significant reduction in mortality. Systemic arterial hypertension is present in 60.6% of cases followed by diabetes mellitus with 32.81%. Among the drugs, there was a predominant use of dexamethasone and ceftriaxone, it is noteworthy that of the medications used Fluconazole showed a significant reduction in mortality. The findings of this investigation reinforce the research that demonstrates the emergence of acute kidney injury by COVID-19

and highlights the elderly and hypertensive patients were a risk group with high need for dialysis and mortality.

Keywords: Acute Kidney Injury. COVID-19. Intensive Care Unit.

IMPACTO E CARÁTER INOVADOR DA PRODUÇÃO INTELECTUAL

Os resultados obtidos nesta dissertação, ajudaram a ampliar o conhecimento sobre a Lesão Renal Aguda (LRA) em pacientes com pneumonia por COVID-19 internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) na Serra Catarinense.

Este foi um estudo inovador dentro do cenário da saúde do Estado de Santa Catarina e região, sendo o primeiro a ser desenvolvido com esta temática em um Hospital Público de grande porte da Serra Catarinense e o único até o momento, dentro dos critérios aqui investigados.

Esta pesquisa revelou que o período crítico da pandemia na Serra Catarinense frente ao número de casos em UTI, evolução para LRA e óbitos, foi de dezembro de 2020 a junho de 2021, período que abrangeu a segunda onda da doença, referente ao aparecimento de novos casos pela presença de uma nova variante de SARS-CoV 2.

Os resultados dessa pesquisa enfatizaram a rápida evolução da doença após o contágio para o internamento hospitalar e necessidade de diálise. Além disso, ao investigar-se os fatores de risco associados ao declínio das funções renais, estes dados apontaram a preponderância de pacientes hipertensos e idosos nesta pesquisa, mas demonstrou que a presença de comorbidades não era significativa entre os que vinham à óbito.

Este estudo também demonstrou que o sexo, doravante caracterizado como um fator de risco para o agravamento da doença, não foi relevante no desenvolvimento de LRA, assim, homens e mulheres infectados por COVID-19 evoluíram para insuficiência renal de forma similar.

Esta investigação também revelou que a necessidade de suporte ventilatório, decorrente do acometimento pulmonar pelo vírus, era um risco para o desenvolvimento da LRA. Assim, enfatiza-se através desta investigação, o acometimento extrapulmonar pelo vírus e a virulência do agente causador de SARS-CoV 2.

Frente ao apresentado, esta dissertação coopera para criação de conhecimentos, somando-se às discussões sobre a COVID-19 e seu papel na LRA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Reservatório natural da COVID-19 e os possíveis hospedeiros intermediários da doença.....	21
Figura 2 - Invasão do SARS-COV-2 nas células renais do hospedeiro e os mecanismos envolvidos.....	26

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Análise dos biomarcadores da função renal dos pacientes quando internados em ambiente hospitalar e seu respectivo valor para identificação da LRA.....	32
Gráfico 2 - Representação temporal do número de casos de LRA e óbitos durante os diferentes meses dos anos de 2020 e 2021.	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Pacientes que realizaram diálise e seus respectivos desfechos.	33
Tabela 2 - Apresentação das comorbidades encontradas e os respectivos desfechos.	34
Tabela 3 - Medicamentos utilizados durante internamento dos pacientes com LRA em UTI pela COVID-19.	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADAM17	Metaloproteinase 17
AECII	Células Epiteliais Alveolares Tipo II
AT1R	Anti-receptor de tipo 1 da Angiotensina II
BRAs	Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina II tipo 1
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CrS	Creatinina Sérica
DM	Diabetes Mellitus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença Renal Crônica
DU	Débito Urinário
ECA2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
EUA	Estados Unidos da América
FG	Filtração Glomerular
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCoV	Coronavírus Humano
HGMTR	Hospital Geral e Maternidade Tereza Ramos
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IRC	Insuficiência Renal Crônica
KKS	Caliceína-Cinina
LRA	Lesão Renal Aguda
nCoV-19	Coronavírus de 2019 – COVID 19
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAC	Pneumonia Adquirida na Comunidade
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
TMPRSS2	Serina Protease Transmembranar 2
UNIPLAC	Universidade do Planalto Catarinense
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WMHC	Comissão Municipal de Saúde de Wuhan

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	Pergunta de pesquisa	18
2	OBJETIVOS.....	19
2.1	Objetivo geral	19
2.2	Objetivos específicos.....	19
3	REVISÃO DE LITERATURA	20
3.1	Histórico	20
3.2	Fisiopatologia	21
3.3	COVID-19 e a Lesão Renal Aguda.....	23
4	ARTIGO: Análise dos riscos associados à lesão renal aguda em pacientes da unidade de terapia intensiva com COVID-19 na Serra Catarinense.....	29
4.1	Resumo	29
4.2	Introdução.....	29
4.3	Material e métodos	30
4.4	Resultados	31
4.5	Discussão.....	37
4.6	Conclusão	41
4.7	Referências	41
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
	REFERÊNCIAS GERAIS	46
	APÊNDICES.....	53
	Apêndice I: Protocolo de avaliação.....	53
	Apêndice II: Cidade domicílio dos pacientes internados.	55
	ANEXO.....	56
	Anexo I- Protocolo de aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa.	56

1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na província chinesa de Wuhan, pacientes foram internados em hospitais locais com uma pneumonia com etiologia desconhecida. A doença foi considerada de origem zoonótica, tendo como foco de infecção um mercado atacadista de frutos do mar e animais selvagens (POLONI; JAHNKE; ROTTA, 2020).

Após o isolamento do vírus e da análise molecular, foi possível identificar que o agente etiológico da pneumonia era um novo coronavírus humano (HCoV) patogênico que estava causando uma síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) (MENG; HUA; BIAN, 2020).

A partir da identificação do patógeno, pesquisadores descobriram que proteínas presentes na coroa viral eram capazes de interagir com proteínas de membrana celular do hospedeiro, como a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e a serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2), esta segunda, auxiliando na clivagem da proteína do coronavírus, permitindo a entrada do mesmo na célula (MATSUYAMA *et al.*, 2020).

Embora a doença causada pelo coronavírus (*coronavirusdisease2019* – COVID-19) acometa principalmente o trato respiratório podendo levar a uma pneumonia e hipoxemia grave, outros órgãos, incluindo o trato gastrointestinal, coração e rins também poderão ser afetados (KELLUM; VAN TILL; MULLIGAN, 2020).

O acometimento sistêmico viral ocorre devido à presença de ECA2 em células dos sistemas digestório, renal, nervoso central, pulmonar, imunológico (linfócitos T), cardiovascular, entre outros (GUPTA *et al.*, 2020).

Entre as manifestações extra-pulmonares da COVID-19, um grande número de pacientes está desenvolvendo a Lesão Renal Aguda (LRA) durante o curso clínico da doença (NOGUEIRA *et al.*, 2020).

A LRA é compreendida como a perda súbita da função renal, caracteriza-se pela diminuição rápida do ritmo de filtração glomerular e/ou do volume urinário, gerando incapacidade de excretar produtos nitrogenados e manter a homeostase de líquidos e eletrólitos (GUEDES *et al.*, 2017).

Evidências crescentes têm demonstrado que a LRA é prevalente entre os pacientes com COVID-19, particularmente entre os internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) apresentando uma incidência > 57% dos casos (HASSANEIN *et al.*, 2020). Sendo que cerca de

20% dos pacientes internados em UTI com COVID-19 necessitam de tratamento dialítico após o início da doença (RONCO; REIS; HUSAIN-SYED, 2020).

Os mecanismos de LRA na COVID-19 podem ser consequência de fatores diretos e indiretos da infecção viral, como o tropismo do vírus pelo sistema renal, a disfunção endotelial, as coagulopatias, a ativação do sistema complemento, o *crosstalk* entre os diferentes órgãos e o sistema renal, a hipovolemia, entre outros (LAI *et al.*, 2020).

Dados da China e dos Estados Unidos da América também sugerem que sexo masculino, a idade avançada, a raça negra, o diabetes mellitus, e a presença de doenças prévias como a doença renal crônica, a hipertensão, as doenças cardiovasculares, a insuficiência cardíaca congestiva e os maiores índices de massa corporal estão associados a maiores acometimentos de LRA durante as infecções por COVID-19 (NADIM *et al.*, 2020).

Os pesquisadores Cheng *et al.* (2020), mostraram que entre 710 pacientes hospitalizados com COVID-19, 44% tinham proteinúria e hematúria, e 26,7% tinham hematúria na internação, que são marcadores da disfunção do sistema renal.

É importante ressaltar que os vírus do tipo RNA, como o SARS-CoV-2, são menos estáveis e sujeitos a mais mutações (CHIN *et al.*, 2020). Estudos de sequenciamento genômico de mais de 7500 pacientes com COVID-19, identificaram mais de 200 mutações genéticas. Isso destaca que o SARS-CoV-2 se adapta e evolui durante as passagens pelos hospedeiros (VAN DORP *et al.*, 2020). Assim, os pacientes poderão apresentar variabilidades frente à presença de LRA.

De acordo com Ponce *et al.* (2011) a incidência de LRA varia de acordo com as condições clínicas dos pacientes, sendo maior em unidades de terapia intensiva (UTI - 20 a 40%). Dados do Governo de Santa Catarina, em 23 de julho de 2022, apresentam um total de 1.827.714 de casos foram confirmados no Estado, levando 22.184 ao óbito, mas não foram encontrados dados sobre a prevalência de LRA entre os pacientes.

Assim, é essencial conhecer a incidência da LRA para que usos de medidas preventivas e terapêuticas sejam capazes de limitar a disfunção renal com subsequente progressão a estágios mais graves, facilitando uma recuperação com redução morbimortalidade da doença.

Além do mais, sabendo que as mutações virais são responsáveis pelas origens das diferentes ondas das infecções, também é fundamental conhecer a incidência da LRA nos diferentes períodos de tempo desde o início da pandemia.

1.1 Pergunta de pesquisa

Quais os riscos associados à Lesão Renal Aguda em pacientes da Unidade de Terapia Intensiva com COVID-19 na Serra Catarinense?

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar os riscos associados à Lesão Renal Aguda em pacientes da Unidade Terapia Intensiva com COVID-19 na Serra Catarinense.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar as características demográficas dos pacientes internados na UTI com Lesão Renal Aguda;
- Descrever as principais comorbidades associadas a lesões renais prévias e ao agravamento da COVID-19;
- Identificar a terapia medicamentosa utilizada durante o internamento e sua associação com a necessidade de diálise e óbito;
- Avaliar a ocorrência de Lesão Renal Aguda nos diferentes momentos da pandemia na Serra Catarinense;
- Conhecer a prevalência de tratamento dialítico entre os pacientes com Lesão Renal Aguda em UTI/COVID.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Histórico

Doenças infecciosas emergentes e reemergentes são constantes desafios para a saúde pública mundial. Recentes casos de pneumonia de causa desconhecida ocorridos em Wuhan, China, levaram à descoberta de um novo tipo de RNA vírus envelopado, comumente encontrados em mamíferos incluindo os humanos e aves, capazes de causar doenças respiratórias, entéricas, hepáticas e neurológicas (ZHU *et al.*, 2020).

Em 12 de dezembro de 2019, a Comissão Municipal de Saúde de Wuhan (WMHC) relatou 27 indivíduos infectados por um novo coronavírus designado inicialmente como novo coronavírus de 2019 (nCoV-19) e posteriormente como COVID-19 pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Dos casos notificados, sete estavam em estado crítico e tinham histórico de exposição com o Mercado Atacadista de Frutos do Mar (AHMAD *et al.*, 2020).

O surto do novo coronavírus SARS-CoV-2 (doença do coronavírus 2019; anteriormente nCoV-19), teve como epicentro a província de Hubei, na República Popular da China. Para controlar o COVID-19, o país implantou medidas de saúde pública rigorosas sem precedentes. A cidade de Wuhan foi fechada em 23 de janeiro e todas as viagens e transportes que ligavam a cidade foram bloqueados. Nas semanas seguintes, todas as atividades ao ar livre e reuniões foram restritas, e as instalações públicas foram fechadas na maioria das cidades, bem como no interior (FISHER; HEYMANN, 2020).

Na China, a COVID-19 atingiu um pico epidêmico em fevereiro de 2020, e de acordo com a Comissão Nacional de Saúde do país, o número total de casos continuou a aumentar acentuadamente no início de fevereiro, com uma taxa média de mais de 3.000 novos casos confirmados por dia (VELAVAN; MEYER, 2020).

O vírus da COVID-19 se espalhou para muitos outros países e afetou mais de 11 milhões de pessoas até julho de 2020. Em 30 de janeiro de 2020, o Comitê de Emergência da OMS declarou uma emergência de saúde global com base nas crescentes taxas de notificação de casos em locais chineses e internacionais (VELAVAN; MEYER, 2020).

O coronavírus deriva seus nomes de sua forma física, um vírion esférico com proteínas *spike* (S) em formato de coroa. Existem quatro subfamílias de coronavírus, entre elas o α -, β -, γ - e δ -coronavírus (HUANG *et al.*, 2020).

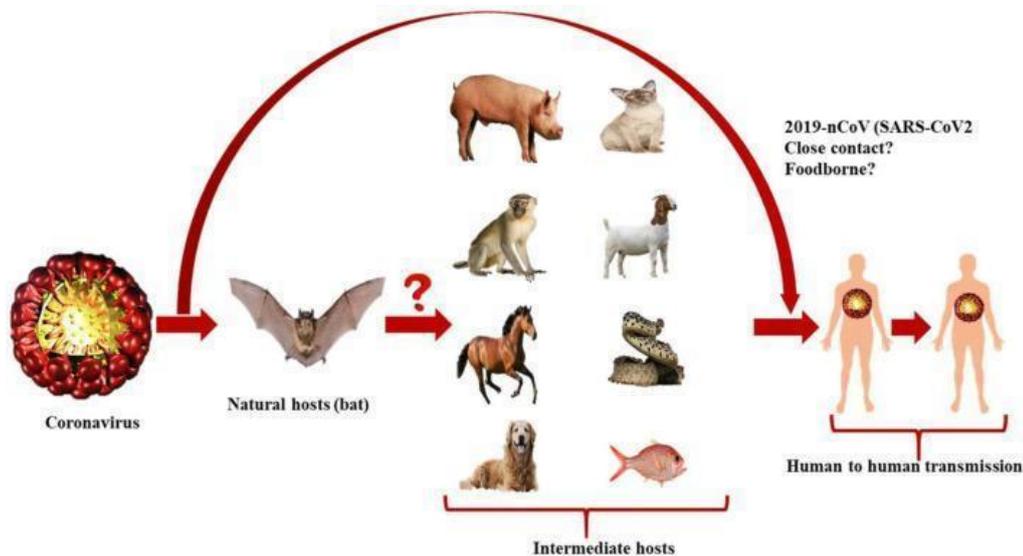
O SARS-CoV-2 é um β -coronavírus como seu antecessor, o SARS-CoV. A relação entre a cepa atual e cepas previamente identificadas por meio de sequenciamento genético,

permitiu aos epidemiologistas rastrear a evolução do vírus (LI *et al.*, 2020).

Depois de estudar 645 morcegos nas cavernas do norte do Laos, Temmam *et al.* (2022) detectaram até três vírus amplamente ligados ao SARS-CoV-2. As sequências genéticas que codificam as regiões de ligação do ACE2 nesses coronavírus eram muito semelhantes às do SARS-CoV-2. Em contrapartida, os vírus de morcegos são capazes de se ligar a esses receptores de forma mais eficiente do que o vírus que causa a COVID-19. Mas uma cepa encontrada nestes mamíferos compartilhava 96% de similaridade genômica, levando os cientistas a acreditarem que o vírus saltou entre as espécies hospedeiras do morcego, ou um animal intermediário, antes de se espalhar entre a população humana.

Os vírus emergentes que se espalham para humanos a partir de um hospedeiro animal são causadores de algumas das doenças mais mortais conhecidas. E, apesar de como relatado anteriormente, acredita-se que o morcego é o reservatório natural, ainda não se sabe ao certo se houveram ou quais foram às fontes intermediárias de transmissão, conforme descrito na Figura 1 (RODRIGUEZ-MORALES *et al.*, 2020).

Figura 1- Reservatório natural da COVID-19 e os possíveis hospedeiros intermediários da doença.



Fonte: Rodriguez-Morales *et al.* (2020)

3.2 Fisiopatologia

A proteína *Spike* viral é a chave para a alta virulência do SAR-CoV-2, pois o vírus de RNA entra nas células através da ligação entre a proteína S e seu receptor hospedeiro (HUANG

et al., 2020).

O vírus se liga eficientemente a proteína ECA2, que é altamente expressa em muitos órgãos, incluindo o brônquio e parênquima pulmonar, coração, rim e trato gastrointestinal (NA *et al.*, 2020)

A fisiopatologia do SARS-CoV-2 é semelhante à observada com SARS-CoV e afeta principalmente o sistema respiratório (GUAN *et al.*, 2020). Os receptores ACE2 são expressos pelas células epiteliais da mucosa nasofaríngea, orofaríngea e brônquica, facilitando a colonização, antes que o vírus finalmente se instale nos alvéolos pulmonares (CHONG; SAHA, 2021).

A transmissibilidade elevada do SARS-CoV-2 está provavelmente relacionada à replicação viral ativa nas vias aéreas superiores em pacientes assintomáticos e sintomáticos (WÖLFEL *et al.*, 2020).

Zhao *et al.* (2020) demonstraram que a ACE2 é altamente expressa nas células epiteliais alveolares tipo II (AECII), sugerindo que essas células poderiam ser o reservatório do vírus. Além disso, mostraram que as células ACE2 possuem vários genes relacionados ao processo viral de replicação, ciclo de vida e montagem, facilitando assim a replicação viral no pulmão.

Acredita-se que o SARS-CoV-2 se dissemine para o trato respiratório inferior por aspiração de partículas virais que causam a disseminação da orofaringe para os pulmões, e/ou através de micropartículas transportadas pelo fluxo de ar diretamente para o trato respiratório inferior (MORAWSKA; CAO, 2020).

Após a ligação à ACE2, a protease transmembranar TMPRSS2 medeia o *priming* da proteína S, permitindo que o vírus entre nas células hospedeiras através de endocitose dependente de clatrina (JACKSON *et al.*, 2022).

Uma vez no interior celular, o vírus explora a maquinaria de transcrição da célula para sua replicação e disseminação. Mas ao utilizar a célula para realização da sua transcrição endógena, o vírus altera o comportamento celular tornando-as incapazes de cumprir sua função normal (PIZZATO *et al.*, 2022).

Os sintomas da infecção viral são variados, podendo ser observado febre com tosse seca e dispneia (HUANG *et al.*, 2020), acompanhadas de dores de cabeça, tonturas, dores musculares, dores nas articulações e fadiga com sintomas gastrointestinais, incluindo vômitos e diarreia (ZHU *et al.*, 2020).

As manifestações clínicas podem diferir com a idade. Em geral, homens mais velhos (>60 anos) com comorbidades são mais propensos a desenvolver doença respiratória grave, sendo necessária muitas vezes a hospitalização. Estes pacientes podem evoluir a óbito, enquanto

a maioria dos jovens e crianças têm apenas doenças leves ou são assintomáticos (WU; MCGOOGAN, 2020).

Mas uma síndrome inflamatória multissistêmica relacionada ao SARS-CoV-2 foi relatada em crianças, com manifestação de dor abdominal intensa, disfunção cardíaca e choque, apresentando semelhanças com a doença de Kawasaki (ROWLEY, 2020). Demonstrando que pacientes de todas as idades poderão apresentar manifestações severas relacionadas à infecção viral.

CoVs humanos são transmitidos principalmente por gotículas respiratórias, mas aerossol, contato direto com superfícies contaminadas e transmissão fecal-oral também foram relatados durante a epidemia de SARS (OTTER *et al.*, 2016).

Relatos iniciais de pacientes com tosse, opacidades pulmonares em vidro fosco em imagem de tomografia, e progressão dos sintomas para pneumonia grave sugeriram a transmissibilidade do SARS-CoV-2 pela via respiratória (ZHOU *et al.*, 2020a). Mas pessoas que têm SARS-CoV-2 sintomáticas ou não, podem transmitir a doença. Aqueles sem sintomas podem ser pré-sintomáticos ou podem permanecer assintomáticos durante todo decurso da doença. A transmissão pode ocorrer de pessoas persistentemente assintomáticas, embora pareçam ser menos propensas a disseminação viral (QIAN *et al.*, 2020).

Os pacientes infectados com SARS-CoV-2 podem apresentar sintomas mínimos ou manifestarem a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) com inflamação descontrolada que pode levar à falência múltipla de órgãos. Mas mesmo em pacientes com sintomas leves, foram observadas alterações no exame tomográfico (GUAN *et al.*, 2020).

O diagnóstico de COVID-19 pode ser estabelecido com base em uma história clínica sugestiva e na detecção de RNA de SARS-CoV-2 em secreções respiratórias. A radiografia de tórax deve ser realizada e comumente mostra consolidações bilaterais ou opacidades em vidro fosco (BERLIN; GULICK; MARTINEZ, 2020).

3.3 COVID-19 e a Lesão Renal Aguda

Conceitua-se LRA como a diminuição da taxa de filtração glomerular (FG) e/ou do débito urinário (DU), como o desenvolvimento de disfunções do equilíbrio hidro-eletrolítico e ácido básico, e pode ser classificada em até três estágios conforme o aumento dos valores de creatinina sérica e a diminuição da diurese (GUEDES *et al.*, 2017).

A LRA também pode ser classificada quanto à gravidade de acordo com o *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) em: estágio (1), com aumento da creatinina

sérica (SCr) para 1,5–1,9 vezes a linha de base ou $\geq 0,3$ mg/dL; estágio (2) com a SCr para 2,0–2,9 vezes a linha de base; estágio (3) com aumento da SCr para 3,0 vezes a linha de base ou aumento da SCr para $\geq 4,0$ mg/dL ($\geq 353,6$ mmol/L) ou início da terapia de substituição renal (KELLUM *et al.*, 2012).

A LRA é uma das complicações mais frequentes em pacientes hospitalizados, e sua incidência pode chegar a 25% (MEDVE *et al.*, 2011). Porém, nas UTIs, este valor é praticamente duplicado (VASCO *et al.*, 2018).

Segundo YU *et al.* (2007), a LRA pode ter diversas causas, sendo estas classificadas quanto ao mecanismo de dano renal como LRA pré-renal (hipotensão arterial, hipovolemia); LRA renal (necrose tubular aguda isquêmica e/ou tóxica, nefrites túbulo-intersticiais, pielonefrites, glomerulonefrites); LRA pós-renal ou obstrutiva (cálculos, tumores, traumas).

A LRA, decorrente de isquemia, também é um evento clínico frequente. No ambiente hospitalar, a LRA isquêmica ocorre em 50% dos pacientes com LRA (CHERTOW *et al.*, 1998). A LRA isquêmica sucede por diversos motivos como uso de drogas vasoconstritoras ou agentes de radiocontraste e/ou hipotensão associada à sepse ou perda sanguínea após cirurgia ou trauma (SHARFUDDIN; MOLITORIS, 2011).

O comprometimento do fluxo sanguíneo renal pode levar à lesão hipóxica das células tubulares renais por depleção de ATP intracelular, perturbação da homeostase do cálcio intracelular, infiltração de leucócitos, lesão do endotélio, liberação de citocinas e moléculas de adesão e apoptose (BONVENTRE; YANG, 2011).

O diagnóstico precoce da LRA está diretamente relacionado ao melhor prognóstico de pacientes clínicos, e dentre as estratégias comumente utilizadas, tem-se a mensuração de marcadores biológicos, a partir da análise de dados laboratoriais, que sinalizam alterações agudas que interferem na função renal (VASCO *et al.*, 2018).

O risco de desenvolvimento de LRA pode ser determinado pela suscetibilidade do paciente como a presença de doença renal crônica pré-existente, idade avançada, doenças crônicas tal qual hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM) e afecções hepáticas, drogas nefrotóxicas e sepse (KANE-GILL *et al.*, 2015).

Mas com a pandemia pelo SARS-CoV-2, observou-se que este vírus pode afetar vários órgãos como o coração, o trato digestório, o sistema nervoso e os rins (NA *et al.*, 2020).

O rim é um dos órgãos alvo da infecção pelo vírus SARS-COV-2 devido aos altos níveis de expressão da ECA2 (CHEN *et al.*, 2021). Pesquisadores através de investigações histológica conduzida na China no início da pandemia, foram os pioneiros ao revelar o impacto do SARS-CoV-2 no sistema renal, demonstrando que durante a infecção, o vírus invadia diretamente os

túbulos renais humanos e, conseqüentemente, levava a uma lesão tubular renal (DIAO *et al.*, 2021).

Assim, a LRA tem sido revelada como uma complicação comum entre pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 (NG *et al.*, 2020).

A LRA tem sido consistentemente associada ao aumento das taxas de mortalidade em pacientes com COVID-19. Em um estudo que incluiu 193 pacientes com COVID-19, as taxas de mortalidade de pacientes que desenvolveram LRA foi 5,3 vezes maior do que aqueles sem LRA (ERTUĞLU *et al.*, 2020).

E na pesquisa coorte retrospectiva realizada nos pacientes internados em 2 hospitais em Derby, Reino Unido, foi observado uma alta incidência de LRA em pacientes com COVID-19, que foi associada a uma chance de morte 3 vezes maior do que pacientes sem acometimento renal grave pelo vírus (KOLHE *et al.*, 2020).

Atualmente observa-se que a LRA é relativamente comum em pacientes com COVID-19, sendo associada ao aumento da mortalidade e a maioria dos pacientes que sobreviveram ainda não recuperam a função renal (COSTA *et al.*, 2021).

Vários fatores podem estar envolvidos na patogênese do dano renal em pacientes com COVID-19. Entre eles citam-se o papel direto do vírus nos túbulos renais e podócitos mediados pela ACE2 atuando como um receptor SARS-CoV-2 e da TMPRSS2 expressos em células renais, à necrose tubular aguda, o extravasamento de proteínas na cápsula de Bowman, a glomerulopatia colapsante e o comprometimento mitocondrial de células renais (AHMADIAN *et al.*, 2021). Mas a fisiopatologia da LRA COVID-19 também parece envolver respostas inflamatórias locais e sistêmicas, lesão endotelial e ativação das vias de coagulação e do sistema renina-angiotensina (AHMADIAN *et al.*, 2021).

Assim, os podócitos e os túbulos contorcidos proximais por expressarem ACE2, transformam o tecido renal em um importante alvo do SARS-CoV-2. Mas além de atuar como um receptor viral, o ACE2 pode ocasionar uma alteração no sistema renina-angiotensina e no sistema calcitréina-cinina, interferindo no controle da pressão arterial e redução na taxa de filtração glomerular, com diminuição na excreção de produtos deletérios (CRUZ *et al.*, 2021).

Na Figura 2 observa-se que o vírus SARS-CoV-2 consegue invadir as células renais que expressam ACE2 juntamente com a proteína TMPRSS2. A internalização viral acontece por endocitose. No interior celular, a invasão viral poderá interferir com o sistema anti-inflamatório calcitréina-cinina (KKS) pela internalização do ECA2, piorando os quadros de patogenicidade viral com posterior lesão no órgão. A infecção viral e a ativação do anti-receptor de tipo 1 da angiotensina II (AT1R) levam à liberação de ECA2 na forma solúvel via metaloproteinase 17

pacientes mais gravemente afetados (LEGRAND *et al.*, 2021).

Assim, além dos possíveis mecanismos diretos, há possibilidade de mecanismos inespecíficos contribuírem para o desenvolvimento da LRA em pacientes com COVID-19, como alterações hemodinâmicas, disfunção cardíaca, níveis altos de ventilação mecânica, hipovolemia, uso de drogas nefrotóxicas e sepse nosocomial (GABARRE *et al.*, 2020).

Mas ressalta-se que a incidência de LRA no COVID-19 pode ser subestimada, pois os valores de creatinina na admissão do paciente podem não refletir a verdadeira função renal basal pré-admissional, e os valores anteriores de creatinina sérica podem não estar prontamente disponíveis (RONCO; REIS; HUSAIN-SYED, 2020).

O reconhecimento precoce do envolvimento renal na COVID-19 e o uso de medidas preventivas e terapêuticas para limitar a LRA subsequente ou a progressão para estágios mais graves são cruciais para reduzir a morbidade e a mortalidade da doença (RONCO; REIS; HUSAIN-SYED, 2020).

3.4 A presença de doenças crônicas e seu papel na LRA

A multimorbidade, definida como a presença de duas ou mais condições crônicas de saúde em um indivíduo, é uma preocupação crescente no cuidado de pacientes com LRA (FRASER; TAAL, 2016). A multimorbidade pode aumentar a carga de tratamento, levar à polifarmácia e ter impactos negativos na qualidade de vida do paciente (LEE *et al.*, 2018).

Wang *et al.* (2020), enfatizou que os pacientes internados na UTI apresentaram maior número de comorbidades (72,2%) do que os não internados na UTI (37,3%). Idosos e pacientes graves são mais suscetíveis a LRA, que pode estar associado a uma maior frequência de comorbidades.

As comorbidades como diabetes mellitus ou hipertensão são bem conhecidas por se associarem à vulnerabilidade renal (ALENEZI *et al.*, 2021).

Nadim *et al.* (2020) sugeriram a alta prevalência de comorbidades (por exemplo, hipertensão, diabetes, obesidade e insuficiência cardíaca) estão ligadas a piores desfechos e são fatores de risco para o desenvolvimento de LRA.

Embora pesquisas destaquem a presença de comorbidades prévias durante o episódio de LRA, poucos investigam a influência dessas comorbidades na mortalidade a longo prazo (PEREIRA; ZANETTA; ABDULKADER, 2012).

A hipertensão pode ser uma causa de insuficiência renal e uma complicação frequente da insuficiência renal. Com relação ao impacto da hipertensão no desfecho de pacientes com

insuficiência renal, os dados são um tanto paradoxais (PRICHARD, 2000).

O fluxo sanguíneo renal é altamente regulado para garantir o fornecimento de oxigênio para a função renal normal. O débito cardíaco, a pressão de perfusão renal e os fatores hemodinâmicos glomerulares são os principais determinantes da autorregulação do fluxo sanguíneo renal. Se esses fatores estiverem comprometidos, pode ocorrer lesão isquêmica e tóxica ao rim (FAROOQI; DICKHOUT, 2016).

O diabetes emergiu como a principal causa de doença renal terminal em muitas partes do mundo. Em todos os registros, observa-se que a coexistência de diabetes tem impacto negativo na sobrevida em todas as idades (NARRES *et al.*, 2016).

Uma razão proposta para o maior risco de LRA em pacientes com diabetes *mellitus* é a ocorrência frequente de complicações associadas à hiperglicemia. Algumas dessas complicações incluem doenças cardiovasculares; insuficiência cardíaca; exposição a medicamentos como diuréticos e outros que atuam como agentes nefrotóxicos (JAMES *et al.*, 2015).

A nefropatia diabética é uma doença renal progressiva e é a principal complicação microvascular do diabetes (VARGAS *et al.*, 2018). Ela é caracterizada por espessamento da membrana basal glomerular, expansão mesangial, esclerose glomerular nodular e fibrose tubulointersticial (YU; BONVENTRE, 2018).

O tratamento de comorbidades originalmente visava reduzir a carga da doença, retardando assim a deterioração da função renal. No entanto, as estratégias de tratamento atuais podem introduzir carga de tratamento alta, consistindo em polifarmácia e sobrecarregando a função renal (LEE *et al.*, 2018).

Em suma, o vírus SARS-COV pode ter uma influência direta e indireta na função renal, podendo influenciar a evolução do paciente durante a doença viral, assim como, os fatores de risco podem influenciar o agravamento da LRA. Portanto, conforme diretrizes para elaboração da dissertação do Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Saúde (PPGAS), a metodologia, os resultados, a discussão e conclusão da pesquisa de campo foram elaborados no formato de artigo científico, apresentado a seguir.

4 ARTIGO: Análise dos riscos associados à lesão renal aguda em pacientes da Unidade de Terapia Intensiva com COVID-19 na Serra Catarinense

4.1 Resumo

Introdução: Durante a infecção por COVID-19, pesquisadores observaram um aumento nos casos de falência renal em pacientes acometidos pelo vírus do SARS-CoV-2, mas a magnitude no número de casos de lesão renal aguda (LRA) e os fatores associados ao declínio nas funções renais não estão completamente elucidados. **Objetivo:** Esta pesquisa objetivou analisar os riscos associados à LRA em pacientes da UTI com COVID-19 na Serra Catarinense. **Método:** O estudo observacional, quantitativo, transversal e retrospectivo através da coleta de dados do prontuário de pacientes em UTI por COVID-19, que evoluíram durante o tratamento para LRA. **Resultados:** Dos 550 pacientes internados por COVID-19 na UTI, 23,83 % evoluíram para LRA 5 dias após o internamento. Destes 56,92% eram homens e 43,08% mulheres com idade média de 63,86±12,65 anos. A lesão foi identificada pelo aumento significativo de creatinina e uréia. O período crítico da COVID-19 para evolução à lesão renal e óbito foi de dezembro de 2020 a junho de 2021 (86 casos). A necessidade de diálise foi observada em 81,54% dos pacientes e destes 85,7% vieram a óbito. Entre as comorbidades, a hipertensão arterial sistêmica foi a mais prevalente, mas não foi observada a associação entre a presença de hipertensão e desfechos nesta população (diálise e óbito). **Conclusão:** Os dados revelaram uma incidência de lesão renal que atingiu quase ¼ da população em UTI, com elevada necessidade de diálise e mortalidade entre os pacientes. Houve uma predominância de idosos hipertensos no grupo estudado, mas a hipertensão não foi associada a piores desfechos clínicos.

Palavras-chave: Lesão Renal Aguda. COVID-19. Unidade Terapia Intensiva.

4.2 Introdução

A pandemia da COVID-19 é considerada um evento global sem precedentes, causada pelo vírus SARS-CoV-2 (WIERSINGA *et al.*, 2020). Ocasionalmente uma ampla gama de sintomas clínicos nos pacientes, variando de casos assintomáticos até manifestações severas que poderão resultar em óbito (WIERSINGA *et al.*, 2020).

A entrada do SARS-CoV-2 nas células ocorre através da interação entre a proteína *Spike* do vírus e proteína transmembrana serina 2 (TMPRSS2) com o receptor da enzima conversora

de angiotensina 2 (ECA-2) presente na superfície das células, permitindo a adesão e posterior fusão viral com a membrana celular (HIKMET *et al.*, 2020).

A expressão do receptor ECA-2 no trato respiratório varia tanto em região quanto nos tipos celular, sendo encontrado no epitélio das vias aéreas superiores quanto em células alveolares tipo I e II, servindo como uma das principais portas de entrada para a infecção por SARS-CoV-2 e tornando a infecção pulmonar uma das manifestações mais frequentes causadas pelo vírus (KAI; KAI, 2020).

Contudo os receptores de ECA-2 são amplamente distribuídos em células dos sistemas nervoso central (SNC), cardiovascular, gastrointestinal, renal, entre outros, podendo contribuir para o desenvolvimento de sintomas sistêmicos adicionais, entre eles, perda do olfato, paladar e memória no SNC; arritmias, insuficiência cardíaca e eventos trombóticos no sistema cardiovascular; os vômitos, diarreias, e o aumento de enzimas hepáticas no trato digestório (GUPTA *et al.*, 2020).

Mas a presença de receptores ECA-2 também foi encontrada nos podócitos e nas células tubulares proximais renais, podendo resultar em lesão renal aguda (LRA) e necessidade de terapia dialítica. Ressalta-se que a LRA é uma das complicações frequentemente observadas em casos graves de COVID-19 com elevada taxa de mortalidade (ZHOU *et al.*, 2020a).

Estudos recentes confirmaram a entrada direta do SARS-CoV-2 nas células renais, mas este não é o único mecanismo fisiopatológico envolvido na LRA, a resposta inflamatória sistêmica, a disfunção endotelial e os distúrbios hemodinâmicos poderiam contribuir para o dano renal nos pacientes infectados pelo vírus (DIAO *et al.*, 2021).

Mas sabendo que fatores de risco prévio como sexo masculino, idade avançada e a presença de comorbidades são preditores independentes para maior gravidade e consequentemente mortalidade intra-hospitalar em pacientes com COVID 19, o papel destes fatores modificáveis e não modificáveis não estão esclarecidos quanto ao desenvolvimento e/ou agravamento da LRA nos pacientes contaminados pelo SARS-COV2 (BHASKARAN *et al.*, 2021).

Assim, os objetivos desta pesquisa foram avaliar a epidemiologia da LRA relacionada à SARS-CoV2 investigando-se os fatores de risco conhecidos nos pacientes, a necessidade de tratamento dialítico e o desfecho nos pacientes internados com COVID-19.

4.3 Material e métodos

O estudo de característica observacional, quantitativa, transversal, retrospectivo através

da com coleta de dados dos pacientes internados na UTI com diagnóstico de pneumonia por COVID-19 que evoluíram LRA entre março de 2020 a janeiro de 2022, no Hospital e Maternidade Tereza Ramos (HTR), Lages/SC, o qual se trata de um hospital público e que atende pacientes de todo estado de Santa Catarina.

Foram encontrados 550 prontuários, destes 130 tiveram evolução para LRA e destes 128 estavam completamente preenchidos.

A análise estatística foi realizada através de análises quantitativas utilizando os programas GraphPad Prisma e Statistica. Para os dados qualitativos foi utilizado o Programa Sestatnet e SPSS com análise de Odd Ratio e V de Cramer para investigação das associações, as diferenças foram consideradas significativas quando $P < 0,05$.

Os resultados foram organizados em gráficos confeccionados utilizando-se o programa GraphPadPrism 5. As variáveis categóricas foram descritas como o número total e porcentagem para cada categoria, enquanto variáveis contínuas estão descritas como a média \pm desvio padrão ou média \pm erro padrão. Variáveis contínuas foram comparadas com o teste t de Student e variáveis categóricas estão comparadas através do Teste do qui-quadrado. Todas as variáveis foram submetidas à análise para determinar fatores estatisticamente significativos que poderiam contribuir para o desenvolvimento da insuficiência renal aguda, necessidade de tratamento dialítico e mortalidade intra-hospitalar. A significância foi considerada para valores $<0,05$.

Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em seres humanos CAE 54412621.2.0000.5368.

4.4 Resultados

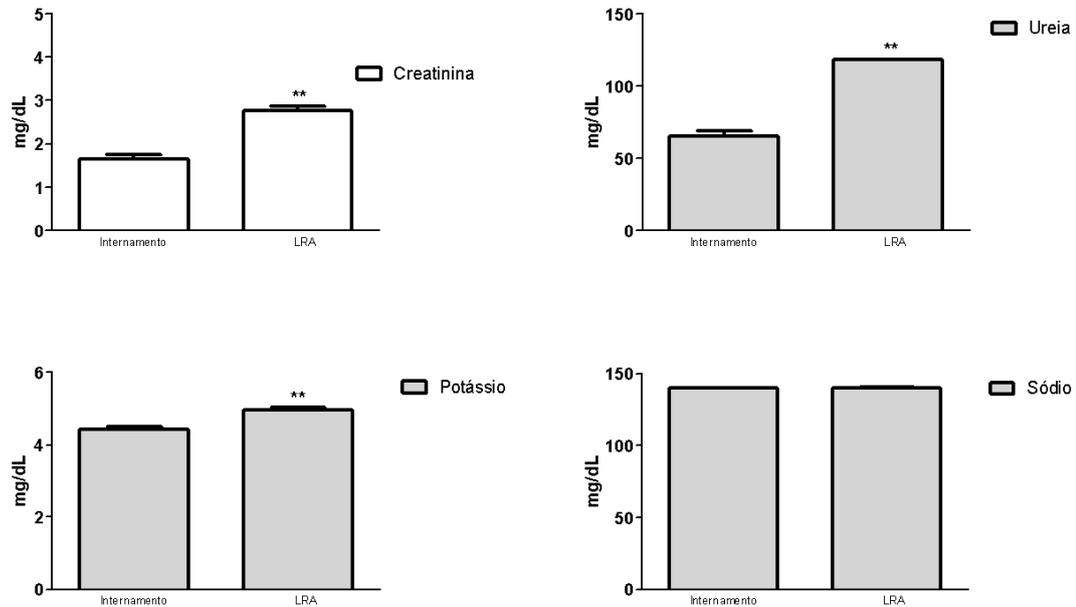
O Hospital atendeu pacientes de 22 cidades diferentes do Estado de Santa Catarina sendo a maior parte destes (49,23%) moradores da cidade de Lages.

Dos 550 pacientes internados nas UTIs COVID, 130 evoluíram para LRA com prevalência de 23,63%. Destes, dois foram transferidos durante a internação, sendo excluídos das análises posteriores.

A identificação da LRA foi realizada através das investigações laboratoriais. Foi observado que, na admissão dos pacientes os valores de creatinina e ureia já se encontravam ligeiramente alterados, mas no decorrer da internação, houve um significativo aumento dos biomarcadores da função renal (Creatinina Internamento: $1,65 \pm 1,02$ LRA $2,76 \pm 1,27$; Ureia

Internamento $65,49 \pm 32,83$ LRA: $118 \pm 41,62$; Potássio Internamento: $4,42 \pm 0,07$ LRA: $4,95 \pm 0,08$; Sódio Internamento: $139,70 \pm 0,54$ LRA: $139,84 \pm 0,62$) (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Análise dos biomarcadores da função renal dos pacientes quando internados em ambiente hospitalar e seu respectivo valor para identificação da LRA.



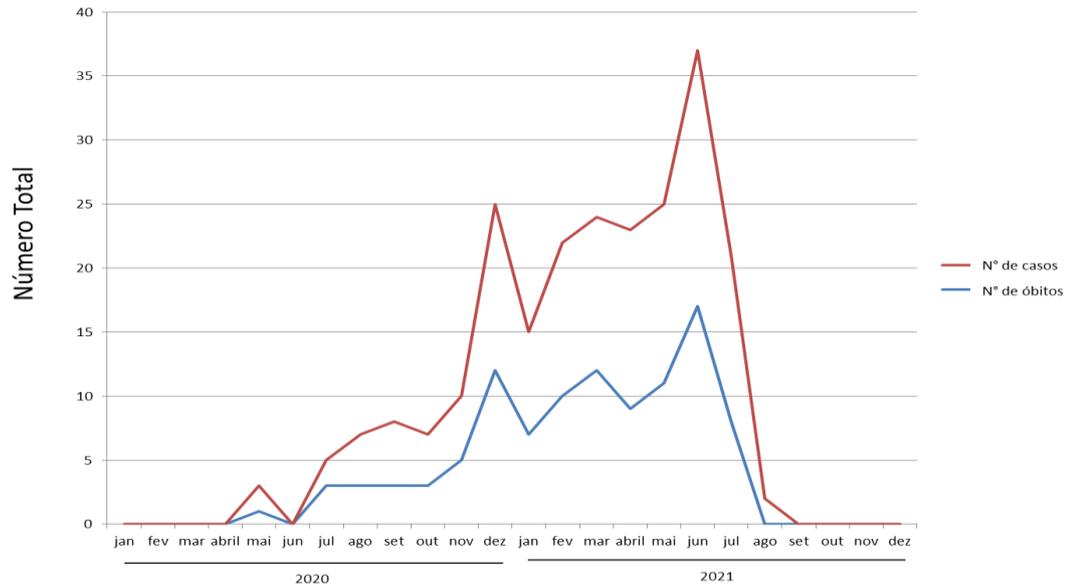
Fonte: Os autores (2023)

O período com maior número de casos de LRA ocorreu de dezembro de 2020 a junho de 2021, com 93 casos, período correspondente à segunda onda de COVID-19 no país, concomitantemente, foi o período com maior mortalidade, com 86 óbitos (Gráfico 2).

Os pacientes com dano renal apresentaram idade média de $63,86 \pm 12,65$ anos, sem diferença estatística quanto ao desfecho, uma vez que vieram a óbitos pacientes com idade média de $63,84 \pm 13,09$ anos e receberam alta pacientes com $63,82 \pm 11,16$ anos, estes achados não foram significativos estatisticamente pelo teste T de Student ($p=0,49$). Destes, 74 (56,92%) eram do sexo masculino e 56 (43,08%) eram do sexo feminino.

O tempo médio entre o início dos sintomas e o internamento na UTI foi de $9,1 \pm 4,1$ dias. E a partir da internação na UTI a evolução para LRA ocorreu em $4,9 \pm 5,1$ dias e a necessidade de diálise foi observada $7,4 \pm 7,0$ dias.

Gráfico 2 - Representação temporal do número de casos de LRA e óbitos durante os diferentes meses dos anos de 2020 e 2021.



Valores apresentados em números absolutos de casos de LRA (em vermelho) e óbitos (em azul) ao longo dos meses de 2020 e 2021.

Fonte: Os autores (2023)

Observou-se que dos 128 pacientes, 106 (81,54%) necessitaram de diálise e 24 pacientes (18,46%) receberam apenas o manejo clínico, os quais foram tratados clinicamente com hidratação através de soros e uso de diuréticos. A evolução dos pacientes foi apresentada na Tabela 1 onde os dados foram apresentados através dos valores totais e suas correspondentes porcentagens, estes achados foram considerados significativos ($p=0,02$) revelados através dos valores de OR (3,2) revelando a forte relação.

O óbito entre os que estavam sendo submetidos à diálise aconteceu em $5,5 \pm 4,3$ dias, já os pacientes que tiveram alta, realizaram em média $8,81 \pm 4,8$ dias de tratamento dialítico ($p=0,004$) com resultados significativos no teste Teste U de Mann-Whitney de comparação entre os postos.

Tabela 1- Pacientes que realizaram diálise e seus respectivos desfechos.

Evolução do Paciente	Hemodiálise (HD)			V ²	OR (95%)
	Sim	Não	p		
Alta	15 (65,2%)	8 (34,8%)	0,02*	0,205	3,2 (1,15-8,85)
Óbito	90 (85,7%)	15 (14,3%)			

Os resultados foram expressos como valor absoluto (valor relativo). As estatísticas foram elaboradas através do teste do Qui-quadrado de Pearson (teste de V de Cramer) e Odds ratio (OR) para correlação

utilizando tabela 2x2 comparado o desfecho entre os pacientes submetidos e o manejo clínico e a significância foi considerada para valores de $p < 0,05$.

Fonte: Os autores, 2023.

Investigando a presença dos fatores de risco, observou-se que a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) foi a comorbidade mais presente entre os pacientes (60,6%) e o Diabetes Mellitus (DM), o segundo fator de risco mais observado (32,81%). Mas não foram observadas associações entre a presença de HAS, DM e a obesidade fatores de risco associado possível lesão renal, com a necessidade de tratamento dialítico pelo teste do Qui-Quadrado de Pearson ($p=0,41$; 0,62 e 0,49 respectivamente).

Ao se investigar os fatores de risco individuais e os desfechos, observou-se que apesar da prevalência de HAS, e a presença de DM em 1/3 dos pacientes, estas comorbidades não impactaram estatisticamente no risco de morte através do teste de Qui-Quadrado de Pearson em comparação com pacientes sem a presença da doença ($p=0,69$ e $p=0,82$ respectivamente). Sendo também revelada fraca associação através dos valores de V de Cramer ($V^2=0,035$ e 0,02 respectivamente). Mas os achados revelaram que neste grupo específico, a presença da obesidade e da insuficiência cardíaca congestiva (ICC) não foram determinantes para os desfechos negativos, uma vez que o óbito foi observado principalmente nos indivíduos não obesos e sem doenças congestivas cardíacas, sendo considerados significativos estatisticamente ($p=0,032$ e 0,02 respectivamente) com correlação negativa no OR.

Tabela 2 - Apresentação das comorbidades encontradas e os respectivos desfechos.

(continua)

Fatores de Risco	Total	Desfecho	Total (%)	P	V ²	OR (95%)
HAS	77	Alta	13 (16,9%)	0,69	0,035	1,376 (0,55-3,4)
		Óbito	64 (83,1%)			
DM	42	Alta	8 (19%)	0,82	0,02	0,87 (0,32- 2,33)
		Óbito	34 (81%)			
Obesidade	33	Alta	10 (30,3%)	0,032*	0,19	0,32 (0,12-0,84)
		Óbito	23 (69,7%)			

DPOC	19	Alta	2 (10,5%)	0,36	0,08	2,83 (0,35-23,01)
		Óbito	17 (89,5%)			
ICC	9	Alta	5 (55,6%)	0,02*	0,27	0,09 (0,015-0,53)
		Óbito	4 (44,4%)			
Tabagismo	8	Alta	3 (37,5%)	0,13	0,13	0,52 (0,09-2,89)
		Óbito	5 (62,5%)			
Nefrectomia Parcial	2	Alta	0 (0%)	0,50	0,05	1,13 (0,05-24,46)
		Óbito	2 (100%)			

Os resultados foram expressos como valor absoluto (valor relativo). Os dados foram apresentados através do número total de observações e porcentagens referentes ao número de pacientes que apresentavam comorbidades. As estatísticas foram elaboradas através do teste do Qui-quadrado de Pearson (teste de V de Cramer) e Odds ratio (OR) para correlação utilizando tabela 2x2 comparado o desfecho com pacientes que não apresentavam comorbidades.

Fonte: Os autores, 2023.

Outras comorbidades observadas na coleta de dados foram: quadro prévio de Acidente Vascular Encefálico (n=9), Hipotireoidismo (n=10), Infarto Agudo do Miocárdio (n=4), Asma (n=4), Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (n=1), Fibrilação Atrial (n=3), e Artrite Não especificada (n=2) sem resultados estatisticamente significativos através do teste do Qui-Quadrado quando comparados frente aos óbitos em pacientes sem a presença dos fatores de risco prévios.

O uso de medicamentos, como corticoides e antibióticos, apresentou uma grande variação ao longo do internamento dos pacientes, conforme evidenciado na Tabela 3. No entanto, desde o início da internação, os pacientes já começavam a receber tratamento com corticoides e antibióticos.

Tabela 3 - Medicamentos utilizados durante internamento dos pacientes com LRA em UTI pela COVID-19.

Medicamentos	Sim (%)	Não (%)
Corticóides		
Dexametasona	121 (93,1%)	9 (6,9%)
Hidrocortisona	26 (20%)	104 (80%)
Prednisona	1 (0,8%)	129 (99,2%)
Antibióticos		
Amicacina	20 (15,4%)	110 (84,6%)
Amoxicilina + Clavulanato	2 (1,5%)	128 (98,5%)
Azitromicina	41 (31,5%)	89 (68,5%)
Ceftriaxona	106 (81,5%)	24 (18,5%)
Claritromicina	75 (57,7%)	55 (42,3%)
Clindamicina	2 (1,5%)	128 (98,5%)
Ertapenem	3 (2,3%)	127 (97,7%)
Gentamicina	4 (3,1%)	126 (96,9%)
Imipenem	17 (13,1%)	113 (86,9%)
Levofloxacina	3 (2,3%)	127 (97,7%)
Linezolida	49 (37,7%)	81 (62,3%)
Meropenem	104 (80%)	26 (20%)
Oxacilina	4 (3,1%)	126 (96,9%)
Piperacilina/Tazobactam	94 (72,3%)	36 (27,7%)
Polimixina B	25 (19,2%)	105 (80,8%)
Sulfa Trimetropim	2 (1,5%)	128 (98,5%)
Tigeciclina	7 (5,4%)	123 (94,6%)
Vancomicina	75 (57,7%)	55 (42,3%)
Antifúngicos		
Fluconazol	28 (21,5%)	102 (78,5%)
Metronidazol	9 (6,9%)	121 (93,1%)
Micafungina	55 (42,3%)	75 (57,7%)

Os resultados foram expressos como valor absoluto (valor relativo).
 Fonte: Os autores (2023)

Dos corticoides, nota-se que a dexametasona foi amplamente utilizada como tratamento inicial em 93,1% dos pacientes. No decorrer da internação e conforme a piora do quadro do paciente foi necessária a introdução de antibióticos para o combate a infecção bacteriana secundária sendo a ceftriaxona (81,5%) e o meropenem (80%) os mais prescritos.

À medida que os pacientes evoluíram para insuficiência renal, alguns medicamentos foram incluídos na terapia medicamentosa, assim, o uso de antifúngicos foi iniciado no decorrer do tratamento, sempre associado à dexametasona e meropenem.

Ressalta-se que o uso de fluconazol foi associado a uma redução na mortalidade através do teste do Qui-quadrado uma vez que dos 28 pacientes que utilizaram a medicação, 10 evoluíram para alta e 18 para óbito. Em contrapartida, dos 100 pacientes que não fizeram o uso da medicação, 87 vieram a óbito e apenas 13 tiveram alta ($p=0,006$; $V^2=0,245$; $OR=0,26$). Nas demais medicações, não foram observadas associações frente aos desfechos.

Com a necessidade dialítica, medicamentos como a micafungina ($p=0,028$, $V^2= 0,194$, $OR= 3,15$); polimixina B ($p=0,09$; $V^2=0,231$; $OR= 0,005$) e meropenem ($p=0,13$; $V^2=0,21$; $OR= 3,32$) foram incluídos na terapia medicamentosa e foram significativamente associados à necessidade de diálise. Ressalta-se que não foi possível avaliar se o uso medicamentoso durante a internação agravou a insuficiência renal, uma vez que a necessidade medicamentosa partia do comprometimento do paciente.

4.5 Discussão

A doença causada pelo novo coronavírus, o SARS-CoV-2, apresenta características clínicas variáveis que oscilam de manifestações assintomáticas a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e disfunção de múltiplos órgãos (CIPOLLARO *et al.*, 2020).

Entre as manifestações extrapulmonares observou-se o comprometimento renal através do surgimento de LRA, fortemente associada a um pior prognóstico e ao risco aumentado de mortalidade (PECLY *et al.*, 2021).

Nesta pesquisa, a incidência de LRA no grupo internado com COVID-19 foi de 23,63%. Os trabalhos investigando a incidência de LRA em pacientes internados oscilaram ao longo da pandemia. Inicialmente acreditava-se que os danos renais eram inferiores a 10%, mas dados recentes apontam valores próximos a 28,6% (CHEN *et al.*, 2020). Posteriormente, relatórios ressaltaram que em UTI, quase 45% dos pacientes com LRA precisavam de terapia dialítica.

Os dados coletados nesta investigação apontaram valores superiores, e a necessidade de diálise foi significativa no grupo ($p < 0,05$) sendo requerida por 81,54% dos pacientes com LRA. Estes resultados foram semelhantes à pesquisa de Polacchini, Caldase Abbud-Filho (2021), que observaram a necessidade de diálise em 85,8% da população e com estudo brasileiro que revelou a presença de LRA em 55% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 em UTI, onde 70% chegaram ao estágio 3, necessitando de diálise.

Após o início dos sintomas, o diagnóstico de LRA surgiu em média 14 dias, estes dados são semelhantes com os achados de Zhou *et al.* (2020b) que através de um estudo retrospectivo multicêntrico, demonstrou um tempo médio de 15 dias para o surgimento de dano renal após surgimento dos sinais clínicos da COVID-19.

A presença de LRA foi identificada como um determinante de mortalidade, onde 82,02% dos pacientes avaliados vieram a óbito. Mas pacientes com COVID-19, devido a LRA podem necessitar de tratamento dialítico e no grupo investigado, observou-se que a grande maioria dos internados na UTI desenvolveram LRA e necessitaram de terapia dialítica no curso da internação.

No grupo submetido à diálise, a mortalidade atingiu 85,7% dos pacientes com forte relação entre as variáveis identificadas pelo V2 e pelo OR. Mas mesmo com estes achados, não podemos ser categóricos ao afirmar que a hemodiálise está associada ao risco de morte, uma vez que a necessidade de diálise pode ter representado a severidade da doença que culminou em óbito. Reforçando esta afirmação, observou-se que pacientes submetidos a um número maior de sessões de terapia dialítica evoluíram para alta, em contrapartida, o óbito foi observado $5,5 \pm 4,34$ dias após o início da diálise no grupo que evoluiu para mortalidade.

Desde o início da pandemia, a idade foi considerada um fator de risco para a COVID-19, principalmente porque o envelhecimento está associado ao surgimento de doenças crônicas não transmissíveis que agravaram a infecção viral (LIN *et al.*, 2020; NEUGARTEN *et al.*, 2020; WANG *et al.*, 2020a).

Os resultados desta investigação apontaram que os pacientes tinham idade superior a 60 anos. Entre as possíveis explicações para a elevada infecção, gravidade e mortalidade entre os idosos infectados pelo SARS-CoV2 estão às alterações no sistema imunológico, as produções de citocinas pró-inflamatórias e as elevadas taxas de comorbidades neste grupo (LIO *et al.*, 2021).

No grupo pesquisado, foi observado que a prevalência de LRA foi de 56% nos homens e 44% em mulheres, e estes achados não foram significativos quanto aos desfechos clínicos de mortalidade ($p = 0,95$) e necessidade de diálise ($p = 0,056$). Recentemente os autores não

consideram o sexo um fator de risco e as disparidades sexuais em gravidade e mortalidade na COVID-19 estão sendo atribuídas a uma maior taxa de comportamentos de risco e maior existência de comorbidades no sexo masculino (KHARROUBI; DIAB-EL-HARAKE, 2022; LIN *et al.*, 2020; NIELSEN *et al.*, 2021).

A mediana tempo desde o primeiro sintoma até a dispneia foi de 5 dias, para internação hospitalar foi de 7 dias e para SDRA foi de 8 dias (WANG *et al.*, 2020b). De acordo com a literatura, o tempo decorrido entre a detecção do SARS-Cov-2 e a ocorrência de LRA foi de aproximadamente 7 dias (POLONI; JAHNKE; ROTTA, 2020).

Quando foram analisados os fatores de risco e o desfecho dos pacientes (alta ou óbito), evidenciou-se a presença de HAS entre os pacientes com sintomas graves da COVID-19 e conseqüentemente, como o grupo prioritário entre os pacientes com LRA. Mas o papel da hipertensão na associação com a mortalidade não foi significativo estatisticamente (0,69). Ressalta-se também que a presença de HAS não impactou na necessidade de diálise entre os pacientes ($p=0,39$).

Durante o período de coleta de dados, foi visto que pacientes com HAS teriam feito o uso clínico de bloqueadores do receptor de angiotensina e inibidores da enzima conversora de angiotensina (SOUTH *et al.*, 2020). Um estudo multicêntrico incluindo 1.128 pacientes hipertensos com COVID-19 mostrou que o uso hospitalar do IECA/BRA esteve associado a taxas mais baixas de mortalidade em comparação aos pacientes que não utilizaram IECA/BRA (ZHANG *et al.*, 2020a).

Gasmi *et al.* (2021) relatam uma correlação entre pacientes hipertensos com formas graves de COVID-19 de 2,5 vezes maior que a população geral. Estudo demonstra que a hipertensão foi a comorbidade mais relacionada à pacientes com COVID-19 (GUAN *et al.*, 2020).

De acordo com a análise de dados foi evidenciado que o DM se mostrou como a segunda comorbidade observada na população, mas sua presença não foi associada ao aumento da mortalidade ($p>0,82$). Estes dados divergem de Fadini *et al.* (2020), que aponta uma piora nos casos de COVID-19 entre os diabéticos, mas afirma que a comorbidade não está associada a um aumento na infecção por SARS-CoV-2. Em contrapartida Muhanna *et al.* (2022), afirmam que os efeitos deletérios renais em diabéticos com COVID-19 são dependentes do estágio renal da doença diabética.

Neste estudo a obesidade não foi identificada como um preditor da evolução para LRA e mortalidade. Ressalta-se que a obesidade não influencia diretamente a expressão da ECA2 mas células adiposas apresentam receptores para ECA2 (AL-BENNA, 2020). Os estudos de

Biscarini *et al.* (2020) afirmam que pacientes obesos com COVID-19 possuem maior probabilidade de serem internados na UTI do que pacientes não obesos. No entanto, não existem diferenças significativas na mortalidade entre os grupos.

A prevalência de DPOC não foi alta nos casos confirmados nos dados coletados e não ficou evidenciado que pacientes com DPOC possam ter um agravamento da função renal. Uma explicação plausível é que o uso prolongado de broncodilatadores para pacientes com DPOC, como esteróides inalatórios, beta-agonistas ou anticolinérgicos (GÓMEZ ANTÚNEZ *et al.*, 2021), poderia inibir a replicação viral parcialmente diminuindo a expressão do receptor de coronavírus, suprimindo a função dos endossomos ácidos e modulando a inflamação induzida por infecção nas vias aéreas, reduzindo assim a suscetibilidade à infecção (YAMAYA *et al.*, 2020).

Não foram evidenciados números altos de pacientes tabagistas e ex-tabagistas relacionados aos agravos para LRA ou óbito (ZHANG *et al.*, 2020b). Já Tomchaney *et al.* (2021), revelou que fumar pode diminuir a expressão de receptores da ECA-2 e assim, diminuir a porta de entrada do vírus, reduzindo desta maneira, o número de internações pela doença.

Apesar dos casos graves de COVID-19 estarem sendo submetidos a variação do tratamento medicamentoso, os quais possuíam medicamentos com maior nível de nefrotoxicidade, não há tratamento oficial para o COVID-19. Geralmente, o tratamento para COVID-19 consiste em antivirais, antibacterianos, antifúngicos e anti-inflamatórios. Cada terapia tem um mecanismo de ação diferente, e algumas drogas têm efeitos nefrotóxicos (HIDAYAT *et al.*, 2023).

Neste contexto, sabe-se que alguns destes medicamentos são excretados por via renal, de forma inalterada ou seus metabólitos, podendo aumentar o risco de reações adversas e toxicidade em pacientes com comprometimento renal (RISMANBAF; ZAREI, 2020). Mas nesta investigação não foi observada a associação entre diálise e o uso medicamentoso

Nossos achados reforçam que o sistema renal é fortemente atingido pela COVID-19. Apesar de o vírus da COVID-19 atingir o organismo no geral, os órgãos vitais são muito afetados e a função renal como função fundamental para o equilíbrio hidroeletrólítico é um dos principais alvos da infecção viral que tem como consequência a piora de muitos casos. Sendo assim, avaliar os sinais clínicos e laboratoriais como creatinina sérica aumentada e diminuição do débito urinário no manejo dos pacientes e tratamento adequado a LRA é um fator fundamental para a sobrevivência dos pacientes.

Múltiplos mecanismos patogênicos de LRA associada à COVID-19 foram propostos, incluindo inflamação local e liberação de citocinas, possível invasão viral, disfunção endotelial,

exposição a nefrotoxinas, hipovolemia, coagulopatia, rabdomiólise e impacto da ventilação mecânica ocasionando um prognóstico para piora da função renal. Desse modo a infecção viral por COVID-19 pode afetar todo o organismo, acometendo inclusive a função renal, o que traz consequências como internamento prolongado em unidade de terapia intensiva e complicações no decorrer do tratamento, sendo necessário hemodiálise e expandindo a duração de medicamentos nefrotóxicos.

4.6 Conclusão

Estudos recentes mostram que há uma grande contribuição renal para o aumento da mortalidade em pacientes infectados pela COVID-19, sendo que as complicações renais são um dos principais fatores de pior prognóstico nestes indivíduos. A idade é um fator importante, pois os idosos são mais fragilizados e conseqüentemente mais suscetíveis para adquirir infecção e piora do quadro clínico, porém, em questão do sexo, não foi evidenciado uma diferença entre homens e mulheres.

O estudo mostra também, os pacientes que evoluem para LRA e tem a necessidade de um tratamento dialítico, possuem altos índices de mortalidade e realizam o tratamento em um curto período de dias, do que os pacientes realizaram o mesmo tratamento e que evoluíram para alta. E alguns medicamentos estavam associados à necessidade do tratamento dialítico.

No decorrer da pandemia foi evidenciado um pico de infecção e conseqüentemente um aumento de pacientes com LRA, onde foi visto um aumento da mortalidade e tratamento com hemodiálise. É importante ressaltar que as descobertas sobre a relação entre COVID-19 e LRA estão em constante evolução.

Diante disso, os dados mostram que uma das conseqüências graves do COVID-19 é a evolução para uma LRA, e que vários fatores podem influenciar no decorrer do tratamento e possível prognóstico. E que um aprofundamento mais detalhado pode ser necessário para um melhor entendimento sobre o acometimento dessa doença.

4.7 Referências

AL-BENNA, S. Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of COVID-19 infection in obese patients. **Obesity Medicine**, v. 19, p. 100283, 2020.

- BHASKARAN, K. *et al.* Factors associated with deaths due to COVID-19 versus other causes: population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. **The Lancet Regional Health - Europe**, v. 6, p. 100109, 2021.
- BISCARINI, S. *et al.* The obesity paradox: Analysis from the SMAteo COvid-19 Registry (SMACORE) cohort. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 30, n. 11, p. 1920–1925, 2020.
- CHEN Y.T. *et al.* Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 24, n. 346, p. 1-4. 2020.
- CIPOLLARO, L., *et al.* Musculoskeletal symptoms in patients with SARS-CoV-2 (COVID-19). **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 15, n. 178, p. 1-7, 2020.
- DIAO, B. *et al.* Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. **Nature Communications**, v. 12, n. 2506, p. 1–9, 2021.
- FADINI, G. P. *et al.* Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 43, p. 867-869, 2020.
- GASMI, A. *et al.* Interrelationships between COVID-19 and other diseases. **Clinical Immunology**, v. 224, p. 108651, 2021.
- GÓMEZ ANTÚNEZ, M. *et al.* Clinical Characteristics and Prognosis of COPD Patients Hospitalized with SARS-CoV-2. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 15, p. 3433–3445, 2021.
- GUAN W. J. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.
- GUPTA, A. *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nature Medicine**, v. 26, n. 7, p. 1017–1032, 2020.
- 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.
- HIKMET, F. *et al.* The protein expression profile of ACE2 in human tissues. **Molecular Systems Biology**, v. 16, n. 7, p. 1–16, 2020.
- KAI, H.; KAI, M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. **Hypertension Research**, v. 43, n. 7, p. 648–654, 2020.
- KHARROUBI, S. A.; DIAB-EL-HARAKE, M. Sex-differences in COVID-19 diagnosis, risk factors and disease comorbidities: A large US-based cohort study. **Frontiers in Public Health**, v. 10, p. 1029190, 2022.

LIO, D. *et al.* SARS CoV2 infection _The longevity study perspectives. **Ageing Research Reviews**, v. 67, n. 101299, 2021.

LIN, L. *et al.* Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. **BMJ Open**, v. 10, n. 11, p. e042573, 2020.

MUHANNA *et al.* Impact of COVID-19 on Kidney of Diabetic Patients. **Medicina**, v.58, n. 5, p. 644, 2022.

NEUGARTEN, J. *et al.* AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 31, n. 9, p. 2145–2157, 2020.

NIELSEN, J. *et al.* Sex-differences in COVID-19 associated excess mortality is not exceptional for the COVID-19 pandemic. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2021.

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, p. 551–571, 2021.

POLACCHIN, F. S. G.; CALDAS, H. C.; ABBUD-FILHO, M. Clinical outcomes of COVID-19 in patients undergoing chronic hemodialysis and peritoneal dialysis. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 44, n. 4, p. 505–510, 2021.

RISMANBAF, A.; ZAREI, S. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor. **Archives of Academic Emergency Medicine**, v. 8, n. 1, p. e17, 2020.

POLONI, J. A.; JAHNKE, V. S.; ROTTA, L. N. Insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, p.160-167, 2020.

SARDU, C. *et al.* Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? **Diabetes Care**, v. 43, n. 7, p. 1408–1415, 2020.

SOUTH A. M. *et al.* Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 6, p. 305-307, 2020.

TOMCHANEY, M. *et al.* Paradoxical effects of cigarette smoke and COPD on SARS-CoV-2 infection and disease. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 21, n. 1, p. 1–14, 2021.

WANG, B. *et al.* Does comorbidity increase the risk of patients with covid-19: Evidence from meta-analysis. **Ageing**, v. 12, n. 7, p. 6049–6057, 2020a.

WANG, D. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 11, p. 1061, 2020b.

WIERSINGA, W. J. *et al.* Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. **Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020.

YAMAYA, M. *et al.* Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on

coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. **Respiratory Investigation**, v. 58, n. 3, p. 155–168, 2020.

ZHANG, P. *et al.* Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. **Circulation Research**, v. 126, n. 12, p. 1671-1681, 2020a.

ZHANG, T. *et al.* Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. **Journal of Thoracic Disease**, v. 12, n. 12, p. 7429–7441, 2020b.

ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 2020a.

ZHOU, Y. *et al.* Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 99, p. 47-56, 2020b.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, a infecção por COVID-19 elevou o número de internamento nas Unidades de Terapia Intensiva, o qual o hospital em que ocorreu a pesquisa precisou se adequar para atender a demanda, visto que a Pandemia apresentou período com aumento da infecção e da mortalidade. Foi visto que a infecção viral acaba atingindo vários órgãos, sendo um deles o rim, o qual o paciente acaba evoluindo para LRA.

Diante disso, percebemos que a incidência da LRA em pacientes com COVID-19 teve um número elevado, sendo que as pessoas mais acometidas foram os idosos, porém, não houve um grupo específico entre homens e mulheres. Portanto, a gravidade da doença ocasionou um aumento do tratamento dialítico, sendo que um número elevado dos pacientes que foi necessário esse tratamento acabaram evoluindo para óbito. Além da hemodiálise, percebemos que o tratamento medicamentoso foi bem amplo, sendo que no início do internamento houve uma maior prevalência da Dexametasona, e que a interação de alguns antibióticos e antifúngicos juntamente com o tratamento dialítico teve incidência grande da mortalidade.

A comorbidade que mais prevaleceu dentre os pacientes foi a HAS, seguida da DM, porém, não houve influência delas com a evolução para LRA ou para uma piora do prognóstico do paciente.

Dessa maneira, concluímos que a LRA é uma forte consequência da infecção por COVID-19 e que apresentou uma alta incidência nos pacientes internados nas UTIs, sendo que o tratamento dialítico foi prevalente na maioria dos casos, infelizmente, tendo uma piora do prognóstico.

Diante de todos os resultados e estudos realizados durante essa pesquisa, foi visto que pacientes com pneumonia por COVID-19, que tiveram um agravamento para LRA pode ter sido consequência do quadro viral.

REFERÊNCIAS GERAIS

- AHMAD, T. *et al.* COVID-19: Zoonotic aspects. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 36, n. January, p. 101607, 2020.
- AHMADIAN, E. *et al.* Covid-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms. **Reviews in Medical Virology**, v. 31, n. 3, 2021.
- AL-BENNA, S. Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of COVID-19 infection in obese patients. **Obesity Medicine**, v. 19, p. 100283, 2020.
- 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.
- BERLIN, D. A.; GULICK, R. M.; MARTINEZ, F. J. Severe Covid-19. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 25, p. 2451–2460, 2020.
- BHASKARAN, K. *et al.* Factors associated with deaths due to COVID-19 versus other causes: population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. **The Lancet Regional Health - Europe**, v. 6, p. 100109, 2021.
- BISCARINI, S. *et al.* The obesity paradox: Analysis from the SMAteo COvid-19 Registry (SMACORE) cohort. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, v. 30, n. 11, p. 1920–1925, 2020.
- BONVENTRE, J. V; YANG, L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 11, p. 4210–4221, 2011.
- BUONAGURO, F. M. *et al.* Covid-19: Time for a paradigm change. **Reviews in Medical Virology**, v. 30, n. 5, p. e2134, 2020.
- CHEN Y. T. *et al.* Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 24, n. 346, p. 1-4. 2020.
- CHEN, J. *et al.* Inflammatory stress in SARS-COV-2 associated Acute Kidney Injury. **International Journal of Biological Sciences**, v. 17, n. 6, p. 1497–1506, 2021.
- CHENG, Y. *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. **Kidney International**, v. 97, n. 5, p. 829–838, 2020.
- CHERTOW, G. M. *et al.* Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. **The American Journal of Medicine**, v. 104, n. 4, p. 343–348, 1998.
- CHIN, A. W. H. *et al.* Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. **The**

Lancet Microbe, v. 1, n. 1, p. e10, 2020.

CHONG, W. H.; SAHA, B. K. Relationship between severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the etiology of acute kidney injury (AKI). **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 361, n. 3, p. 287–296, 2021.

CIPOLLARO, L., *et al.* Musculoskeletal symptoms in patients with SARS-CoV-2 (COVID-19). **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 15, n. 178, p. 1-7, 2020.

COSTA, R. L. *et al.* Acute kidney injury in patients with Covid-19 in a Brazilian ICU: incidence, predictors and in-hospital mortality. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 43, n. 3, p. 349–358, 2021.

CRUZ, N. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 in the pathogenesis of renal abnormalities observed in COVID-19 Patients. **Frontiers in Physiology**, v. 12, p. 700220, 2021.

DIAO, B. *et al.* Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. **Nature Communications**, v. 12, n. 2506, p. 1–9, 2021.

ERTUĞLU, L. A. *et al.* COVID-19 and acute kidney injury. **Tuberk Toraks**, v. 68, n. 4, p. 407–418, 2020.

FADINI, G. P. *et al.* Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 43, p. 867-869, 2020.

FANELLI, V. *et al.* Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. **Critical Care**, v. 24, n. 1, p. 155, 2020.

FAROOQI, S.; DICKHOUT, J. G. Major comorbid disease processes associated with increased incidence of acute kidney injury. **World Journal of Nephrology**, v. 5, n. 2, p. 139-146, 2016.

FISHER, D.; HEYMANN, D. Q&A: The novel coronavirus outbreak causing COVID-19. **BMC Medicine**, v. 18, n. 57, p. 1-3, 2020.

FRASER, S. D. S.; TAAL, M. W. Multimorbidity in people with chronic kidney disease. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 25, n. 6, p. 465–472, 2016.

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.

GASMI, A. *et al.* Interrelationships between COVID-19 and other diseases. **Clinical Immunology**, v. 224, p. 108651, 2021.

GÓMEZ ANTÚNEZ, M. *et al.* Clinical Characteristics and Prognosis of COPD Patients Hospitalized with SARS-CoV-2. **International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 15, p. 3433–3445, 2021.

GUAN W. J. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

GUEDES, J. R. *et al.* Incidência e fatores predisponentes de insuficiência renal aguda em unidade de terapia intensiva. **Cogitare Enfermagem**, v. 22, n. 2, p. e49035, 2017.

GUPTA, A. *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. **Nature Medicine**, v. 26, n. 7, p. 1017–1032, 2020.

HASSANEIN, M. *et al.* COVID-19 and the kidney. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 87, n. 10, p. 619–631, 2020.

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.

HIKMET, F. *et al.* The protein expression profile of ACE2 in human tissues. **Molecular Systems Biology**, v. 16, n. 7, p. 1–16, 2020.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020.

JACKSON, C. B. *et al.* Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 23, n. 1, p. 3–20, 2022.

JAMES, M. T. *et al.* A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 66, n. 4, p. 602–612, 2015.

KAI, H.; KAI, M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. **Hypertension Research**, v. 43, n. 7, p. 648–654, 2020.

KANE-GILL, S. L. *et al.* Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 65, n. 6, p. 860–869, 2015.

KELLUM, J. A.; VAN TILL, J. W. O.; MULLIGAN, G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 35, n. 10, p. 1652–1662, 2020.

KHARROUBI, S. A.; DIAB-EL-HARAKE, M. Sex-differences in COVID-19 diagnosis, risk factors and disease comorbidities: A large US-based cohort study. **Frontiers in Public Health**, v. 10, p. 1029190, 2022.

KOLHE, N. V. *et al.* Acute kidney injury associated with COVID-19: A retrospective cohort study. **PLoS Medicine**, v. 17, n. 10, p. 1–16, 2020.

LAI, C. *et al.* Extra-respiratory manifestations of COVID-19. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 2, p. 106024, 2020.

LEE, W. C. *et al.* The number of comorbidities predicts renal outcomes in patients with stage 3–5 chronic kidney disease. **Journal of Clinical Medicine**, v. 7, n. 12, p. 493, 2018.

LEGRAND, M. *et al.* Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. **Nature Reviews Nephrology**, v. 17, n. 11, p. 751–764, 2021.

LI, X. *et al.* Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 6, p. 602–611, 2020.

LIN, L. *et al.* Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. **BMJ Open**, v. 10, n. 11, p. e042573, 2020.

LIO, D. *et al.* SARS CoV2 infection _The longevity study perspectives. **Ageing Research Reviews**, v. 67, n. 101299, 2021.

MATSUYAMA, S. *et al.* Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2- expressing cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 117, n. 13, p. 7001–7003, 2020.

MEDVE, L. *et al.* Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study. **BMC Nephrology**, v. 12, n. 1, p. 43, 2011.

MENG, L.; HUA, F.; BIAN, Z. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): emerging and future challenges for dental and oral medicine. **Journal of Dental Research**, v. 99, n. 5, p. 481-487, 2020.

MORAWSKA, L.; CAO, J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. **Environment International**, v. 139, p. 105730, 2020.

NA, K. R. *et al.* Acute kidney injury and kidney damage in COVID-19 patients. **Journal of Korean Medical Science**, v. 35, n. 28, p. e257, 2020.

MUHANNA *et al.* Impact of COVID-19 on Kidney of Diabetic Patients. **Medicina**, v.58, n. 5, p. 644, 2022.

NADIM, M. K. *et al.* 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. 747–764, 15 out. 2020.

NARRES, M. *et al.* The incidence of end-stage renal disease in the diabetic (compared to the non-diabetic) population: a systematic review. **PLOS ONE**, v. 11, n. 1, p. e0147329, 2016.

NEUGARTEN, J. *et al.* AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: a comparison study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 31, n. 9, p. 2145–2157, 2020.

NG, J. H. *et al.* Pathophysiology and pathology of acute kidney injury in patients with COVID-19. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 27, n. 5, p. 365–376, 2020.

NIELSEN, J. *et al.* Sex-differences in COVID-19 associated excess mortality is not exceptional for the COVID-19 pandemic. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2021.

- NOGUEIRA, S. Á. R. *et al.* Renal changes and acute kidney injury in covid-19: a systematic review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, p. 112-117, 2020.
- OTTER, J. A. *et al.* Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. **Journal of Hospital Infection**, v. 92, n. 3, p. 235–250, 2016.
- 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, p. 551–571, 2021.
- PEREIRA, M. B.; ZANETTA, D. M. T.; ABDULKADER, R. C. R. M. The real importance of pre-existing comorbidities on long-term mortality after acute kidney injury. **PLoS ONE**, v. 7, n. 10, p. e47746, 2012.
- PIZZATO, M. *et al.* SARS-CoV-2 and the host cell: a tale of interactions. **Frontiers in Virology**, v. 1, p. 1–29, 2022.
- POLACCHIN, F. S. G.; CALDAS, H. C.; ABBUD-FILHO, M. Clinical outcomes of COVID-19 in patients undergoing chronic hemodialysis and peritoneal dialysis. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 44, n. 4, p. 505–510, 2021.
- POLONI, J. A.; JAHNKE, V. S.; ROTTA, L. N. Insuficiência renal aguda em pacientes com COVID-19. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, p.160-167, 2020.
- PRICHARD, S. S. Comorbidities and their impact on outcome in patients with end-stage renal disease. **Kidney International**, v. 57, p. S100–S104, 2000.
- QIAN, G. *et al.* COVID-19 transmission within a family cluster by presymptomatic carriers in China. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 861–862, 2020.
- RISMANBAF, A.; ZAREI, S. Liver and kidney injuries in COVID-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor. **Archives of Academic Emergency Medicine**, v. 8, n. 1, p. e17, 2020.
- RODRIGUEZ-MORALES, A. J. *et al.* History is repeating itself: probable zoonotic spillover as the cause of the 2019 novel Coronavirus Epidemic. **Le Infezioni in Medicina**, v. 28, n. 1, p. 3–5, 2020.
- RONCO, C.; REIS, T.; HUSAIN-SYED, F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 7, p. 738–742, 2020.
- ROWLEY, A. H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 8, p. 453–454, 2020.
- SARDU, C. *et al.* Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? **Diabetes Care**, v. 43, n. 7, p. 1408–1415, 2020.
- SHARFUDDIN, A. A.; MOLITORIS, B. A. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. **Nature Reviews Nephrology**, v. 7, n. 4, p. 189–200, 2011.

SOUTH A. M. *et al.* Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 6, p. 305-307, 2020.

TEMMAM, S. *et al.* Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. **Nature**, v. 604, n. 7905, p. 330–336, 2022.

TOMCHANEY, M. *et al.* Paradoxical effects of cigarette smoke and COPD on SARS-CoV-2 infection and disease. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 21, n. 1, p. 1–14, 2021.

VAN DORP, L. *et al.* Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 83, p. 104351, 2020.

VARGAS, F. *et al.* Flavonoids in kidney health and disease. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p. 394, 2018.

VASCO, C. F. *et al.* Sepsis-induced acute kidney injury: kidney protection effects by antioxidants. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, n. 4, p. 1921–1927, 2018.

VELAVAN, T. P.; MEYER, C. G. The COVID-19 epidemic. **Tropical Medicine and International Health**, v. 25, n. 3, p. 278–280, 2020.

WANG, B. *et al.* Does comorbidity increase the risk of patients with covid-19: evidence from meta-analysis. **Aging**, v. 12, n. 7, p. 6049–6057, 2020a.

WANG, D. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 11, p. 1061, 2020b.

WIERSINGA, W. J. *et al.* Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. **Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020.

WÖLFEL, R. *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. **Nature**, v. 581, n. 7809, p. 465–469, 2020.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. **JAMA**, v. 323, n. 13, p. 1239, 2020.

YAMAYA, M. *et al.* Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. **Respiratory Investigation**, v. 58, n. 3, p. 155–168, 2020.

YU, S. M. W.; BONVENTRE, J. V. Acute kidney injury and progression of diabetic kidney disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 25, n. 2, p. 166–180, 2018.

YU *et al.* Insuficiência renal aguda. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.29, n.1, 2007.

ZHANG, P. *et al.* Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. **Circulation Research**, v. 126, n. 12, p. 1671-1681, 2020a.

ZHANG, T. *et al.* Risk factors and predictors associated with the severity of COVID-19 in China: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. **Journal of Thoracic Disease**, v. 12, n. 12, p. 7429–7441, 2020b.

ZHAO, Y. *et al.* Single-Cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 202, n. 5, p. 756–759, 2020.

ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, 2020a.

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 2020.

ZHOU, Y. *et al.* Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 99, p. 47-56, 2020b.

ZHU, N. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.

APÊNDICES

Apêndice I: Protocolo de avaliação.

(continua)

<p>Questões Socioeconômicas</p> <p>Sexo:</p> <p>Idade:</p> <p>Cidade do domicílio (região):</p>
Tempo estimado entre o início dos sintomas e internamento no HGMTR.
<p>Exames laboratoriais</p> <p>Creatinina</p> <p>Uréia</p> <p>Glicemia</p> <p>Potássio</p> <p>Sódio</p> <p>Hemograma Completo</p> <p>Hemácias totais</p> <p>Leucócitos</p> <p>Neutrófilos</p> <p>Linfócitos</p> <p>Plaquetas</p> <p>Parcial de Urina</p>
Medicamento em uso domiciliar:
<p>Tratamento durante internação:</p> <p>Corticóides</p> <p>Antimicrobianos</p> <p>Antifúngicos</p> <p>Oseltamivir</p>
Após quanto tempo de internamento ocorreu a evolução para lesão renal aguda?
<p>Paciente precisou se submeter a procedimento dialítico?</p> <p>() Sim</p> <p>() Não</p>
Quanto tempo de tratamento dialítico foi necessário em dias?
<p>Qual a evolução do paciente?</p> <p>() óbito</p> <p>() alta do tratamento</p> <p>() alta da UTI</p>
<p>Principais fatores de risco presentes:</p> <p>a) Diabetes Mellitus</p> <p>b) Tabagismo</p> <p>c) Hipertensão</p> <p>d) Obesidade</p> <p>e) Outras. Qual?:</p>
<p>Fez utilização de vacina para Covid-19?</p> <p>() Sim</p> <p>() Não</p>
Em caso positivo para vacinação, qual a vacina utilizada?

<input type="checkbox"/> Coronavac <input type="checkbox"/> Astrazeneca <input type="checkbox"/> Pfizer <input type="checkbox"/> Outra Qual _____
Quantas doses de vacina foram administradas? <input type="checkbox"/> 1º dose <input type="checkbox"/> 2º dose
Qual o tempo da última vacinação em dias?

Apêndice II: Cidade domicílio dos pacientes internados.

Cidade	Frequência absoluta	Frequência relativa (%)	Frequência absoluta acumulada	Frequência relativa acumulada (%)
Abdon Batista	1	0.77%	1	0.77%
Anita Garibaldi	1	0.77%	2	1.54%
Bocaina do Sul	1	0.77%	3	2.31%
Bom Jardim da Serra	3	2.31%	6	4.62%
Bom Retiro	2	1.54%	8	6.15%
Calmon	1	0.77%	9	6.92%
Campos Novos	1	0.77%	10	7.69%
Caçador	1	0.77%	11	8.46%
Celso Ramos	1	0.77%	12	9.23%
Chapadão do Lageado	1	0.77%	13	10.00%
Chapecó	2	1.54%	15	11.54%
Correia Pinto	11	8.46%	26	20.00%
Fraiburgo	1	0.77%	27	20.77%
Lages	64	49.23%	91	70.00%
Otacílio Costa	15	11.54%	107	82.31%
Ouro	2	1.54%	109	83.85%
Palhoça	1	0.77%	110	84.62%
Ponte Alta	1	0.77%	111	85.38%
Ponte Alta do Norte	1	0.77%	112	86.15%
São Francisco do Sul	2	1.54%	114	87.69%
São Joaquim	12	9.23%	126	96.92%
Urubici	3	2.31%	129	99.23%

