



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS**

**FLÁVIA LARA BARCELOS**

**AVALIAÇÃO DE INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM SARS-COV2  
GRAVE INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

**Brasília**  
**2022**

**FLÁVIA LARA BARCELOS**

**AVALIAÇÃO DE INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM SARS-COV2  
GRAVE INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Orientadora: Profa. Dra. Veronica Moreira Amado  
Coorientador: Prof. Dr. Alexandre Anderson de Souza Munhoz Soares

Brasília  
2022

## Catálogo da Publicação

Lara Barcelos, Flávia

Avaliação de Injúria Renal Aguda em pacientes com SARS-CoV2 grave internados no Hospital Universitário de Brasília/ Flávia Lara Barcelos; Orientadora: Veronica Moreira Amado. Coorientador: Alexandre Anderson de Souza Munhoz Soares – Brasília, 2022. 54p.

Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade de Brasília, 2022.

1.COVID-19. 2.Injúria Renal Aguda. 3. Apolipoproteína L1. 4.Podócito. I Amado, Veronica Moreira, orient. II. Soares, Alexandre Anderson de Sousa Munhoz, co-orient.III. Título.

**FLÁVIA LARA BARCELOS**

**AVALIAÇÃO DE INJÚRIA RENAL AGUDA EM PACIENTES COM SARS-COV2  
GRAVE INTERNADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, como requisito para obtenção do título de Mestre de Ciências Médicas.

**Data da defesa de dissertação:** 30 de setembro de 2022

**BANCA EXAMINADORA**

---

Professora Doutora Veronica Moreira Amado  
Universidade de Brasília

---

Professor Doutor Joel Paulo Russomano Veiga  
Universidade de Brasília

---

Professor Doutor Istênio José Fernandes Pascoal  
Centro Brasiliense de Nefrologia e Diálise

---

Professor Doutor Leopoldo Luiz dos Santos Neto (Suplente)  
Universidade de Brasília

*Dedicatória*

*Dedico este trabalho a meus filhos Guilherme e Rafael. Em especial, ao meu filho Gabriel, que, mesmo em sua curta passagem, me ensinou muito sobre gratidão e amor.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter-me guiado nessa trajetória. A sua presença em minha vida foi fundamental para o fortalecimento da fé nos meus propósitos.

À minha família, agradeço o amor, o carinho e o apoio demonstrado no convívio diário. À minha mãe, Irene; ao meu pai, Aderáides; às minhas irmãs, Camila e Ana Paula; aos meus sogros, João e Jacinta; aos meus cunhados, Igor, Patrícia e Daniel; com a certeza de que o cotidiano teria se tornado mais árduo e áspero sem a presença de vocês.

Aos meus filhos, Guilherme, Rafael e Gabriel, por serem a minha fonte de energia e por me estimularem a ser uma pessoa cada vez melhor. Agradeço por vocês trazerem leveza e alegria aos meus dias.

Ao meu marido, companheiro de vida, Paulo Henrique, por todos os momentos compartilhados. Agradeço pelo amor, pela paciência e pelas palavras de carinho e de apoio, que são tão presentes e importantes em minha vida.

Ao amigo Paulo Eugênio, pelo apoio durante a elaboração do trabalho.

Ao Dr. Alexandre, pelos ensinamentos durante a estruturação deste trabalho, que foram essenciais para que o projeto fosse finalizado.

À Dra. Veronica, por todo o apoio, a disponibilidade, o carinho e o exemplo. Sua presença desde o início da minha carreira médica na residência de Clínica Médica foi muito importante para a construção da profissional que sou hoje.

Sinto-me grata pelos aprendizados alcançados durante esses dois anos. Existiram momentos difíceis durante a construção, a elaboração e a finalização desta pesquisa. A resiliência perante esses desafios permitiu o meu crescimento pessoal, profissional e técnico-científico.

Enfim, a todos que participaram, direta ou indiretamente, dessa jornada de autoconhecimento e aprendizagem, meus sinceros agradecimentos.

## RESUMO

**Introdução:** A pandemia mundial por COVID-19 causou aumento nos casos de insuficiência respiratória aguda e insuficiência renal aguda (IRA). A elevada demanda por serviços hospitalares de alta complexidade gerou impactos variados nos serviços de saúde de diversos países. O entendimento da evolução da doença ao longo prazo nas diferentes populações é importante quanto ao delineamento de estratégias para o enfrentamento de novas epidemias. **Metodologia:** Realizou-se uma coorte de 102 pacientes internados com manifestação grave ou crítica da COVID-19 durante o período de maio a setembro de 2020 no Hospital Universitário de Brasília com tempo de seguimento de um ano. Os pacientes foram agrupados conforme a ocorrência de IRA e a necessidade de terapia renal substitutiva (TRS). Nesses grupos, foram analisadas as taxas de sobrevida no 28º dia de internação e um ano após a infecção. Estudou-se a incidência de IRA, os fatores de risco associados à IRA e à necessidade de TRS, as taxas de mortalidade no 28º dia de internação na UTI, no desfecho hospitalar e após um ano. Realizou-se também coorte paralela com seis pacientes submetidos à biópsia renal por IRA relacionada à COVID-19 com tempo de seguimento mediano de treze meses. Foram efetuadas análises histológicas, imunohistoquímicas e estudo genético para variantes de alto risco (VAR) da apolipoproteína L1 (APOL1). Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram coletados por meio de pesquisas em prontuário eletrônico. A análise estatística foi feita por medianas e interquartis (25% - 75%) para as variáveis contínuas e por frequência e porcentagens para variáveis categóricas. Os modelos de regressão de logística multivariável foram utilizados para identificar fatores de risco independentes. **Resultados:** A incidência de IRA foi de 76 % na amostra analisada. A TRS foi necessária em 73 % dos pacientes. Identificou-se mortalidade geral em 28 dias, no desfecho hospitalar, e após um ano de, respectivamente, 63% (n= 64), 67% (n=68) e 75% (n=76). A análise de sobrevida em um ano revelou sobrevida de 12,8% no grupo IRA e de 66,7% no grupo sem IRA (*Harzard Ratio* 2,90 [1,30-6,45],  $p = 0,009$ ). A sobrevida do grupo dos pacientes submetidos à TRS foi de 10,5% (*Harzard Ratio* 1,92 [1,14-3,23],  $p=0,015$ ). A ventilação mecânica (VM) foi associada de forma independente à IRA. A análise morfológica das seis biópsias renais revelou maior prevalência de podocitopatia (5/6) e necrose tubular aguda (3/6). As principais podocitopatias foram glomerulopatia colapsante e glomeruloesclerose segmentar e focal. O estudo genético identificou maior prevalência de VAR (4/6). **Conclusão:** A IRA e a necessidade de TRS foram associadas à baixa sobrevida nessa amostra. A gravidade dos pacientes admitidos e o atraso na admissão na UTI podem ter favorecido os piores desfechos encontrados na amostra dos pacientes hospitalizados. Apesar da prevalência de VARs e dos achados de podocitopatia na coorte dos pacientes ambulatoriais biopsiados, o referenciamento para ambulatório especializado pode ter favorecido o melhor desfecho desses pacientes.

**Palavras Chaves:** COVID-19; Injúria Renal Aguda; Apolipoproteína L1; Podócito.

## ABSTRACT

**Introduction:** The COVID-19 pandemic caused an increase in cases of acute respiratory failure and acute kidney injury (AKI) worldwide. This high demand for highly complex hospital services has generated varied impacts on health services in different countries. Understanding the long-term evolution of the disease in different populations is important for designing strategies to face new epidemics. **Methodology:** A one-year follow-up cohort of 102 patients hospitalized with severe or critical manifestation of COVID-19 infection was carried out during the period from May to September 2020 at Hospital Universitário de Brasília (HUB). Patients were grouped according to the occurrence of AKI and the need for kidney replacement therapy (KRT). In these groups, survival rates on the 28th day of hospitalization and one year after infection were analyzed. The incidence of AKI, risk factors associated with AKI and the need of KRT and the mortality rates on the 28th day of ICU admission, in-hospital outcome and one year were studied. We also performed a cohort with six patients who underwent kidney biopsy because of AKI related to COVID-19 with a median follow-up time of 13 months. Histological, immunohistochemical and genetic analysis were performed for high-risk variants (HVR) of apolipoprotein L1 (APOL1). Demographic, clinical and laboratory data were collected through electronic medical records surveys. Statistical analysis was performed by medians and interquartiles (25% - 75%) for continuous variables and frequency and percentages for categorical variables. Multivariate logistic regression models were used to identify independent risk factors. **Results:** The incidence of AKI was 76% in our sample. KRT was required in 73% of patients. We identified an overall mortality at 28 days, at hospital outcome and after one year of, respectively, 63% (n=64), 67% (n=68) and 75% (n=76). One-year survival analysis revealed a survival rate of 12.8% in the AKI group and 66.7% in the non-AKI group (Harzard Ratio 2.90 [1.30-6.45], p = 0.009). The survival of the group of patients who needed KRT was 10.5% (Harzard Ratio 1.92 [1.14-3.23], p=0.015). Mechanical ventilation (MV) was independently associated with AKI. The morphological findings of the six renal biopsies performed showed a higher prevalence of podocytopathy (5/6) and acute tubular necrosis (3/6). The main podocytopathies were collapsing glomerulopathy and focal segmental glomerulosclerosis. The genetic study identified a higher prevalence of HVR (4/6). **Conclusion:** AKI and the need of KRT were associated with poor survival in our sample. The severity of patients admitted and delay in ICU admission may have favored the worst outcomes in the sample of hospitalized patients. Despite the prevalence of HRVs and the findings of podocytopathy in the cohort of biopsied outpatients, referral to a specialized outpatient clinic may have favored a better outcome for these patients.

**Keywords:** COVID-19; acute kidney injury; apolipoprotein L1; podocyte.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da coorte.....	23
Figura 2. Curva de Sobrevida em 28 dias e 01 ano em pacientes com e sem IRA .....	28
Figura 3. Curva de Sobrevida em 28 dias e 01 ano em paciente com e sem necessidade de diálise.....	29

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas e basais conforme o desenvolvimento de IRA ou necessidade de diálise .....	25
Tabela 2. Fatores de Risco para Injúria Renal Aguda .....	27
Tabela 3. Fatores de Risco para necessidade de Terapia Substitutiva Renal .....	27
Tabela 4. Características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos à biópsia renal ..	31
Tabela 5. Indicação da biópsia renal, aspectos patológicos renais e genótipo APOL1 .....	33
Tabela 6. Seguimento ambulatorial e desfecho renal ambulatorial .....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>CoVs</b>	Coronavíroses
<b>COVID-19</b>	Novo coronavírus
<b>DRC</b>	Doença renal crônica
<b>ECG</b>	Escala de coma de Glasgow
<b>ECA2</b>	Enzima conversora de angiotensina 2
<b>HUB</b>	Hospital Universitário de Brasília
<b>IRA</b>	Injúria renal aguda
<b>IRA-COVID-19</b>	Injúria renal aguda relacionada a infecção por COVID-19
<b>IOT</b>	Intubação orotraqueal
<b>IMF</b>	Imunofluorescência
<b>IFTA</b>	Fibrose intersticial atrofia tubular
<b>KDIGO</b>	<i>Kidney disease: improving global outcomes</i>
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease
<b>MERS</b>	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
<b>ME</b>	Microscopia Eletrônica
<b>ML</b>	Microscopia de Luz
<b>RT-PCR</b>	Técnica de reação em cadeia de polimerase
<b>SAPSIII</b>	Simplified <i>acute physiology score iii</i>
<b>SARS</b>	Síndrome respiratória aguda grave
<b>SCR</b>	Creatinina sérica
<b>SOFA</b>	<i>Sequential organ failure assessment</i>
<b>TFG</b>	Taxa de Filtração Glomerular
<b>TRS</b>	Terapia Renal Substitutiva
<b>USRAG</b>	Unidade de Síndrome Respiratória Aguda Grave
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>VAR</b>	Variante Alto Risco
<b>VM</b>	Ventilação Mecânica

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Contexto da Pandemia de COVID-19 .....	11
1.2 Infecção por COVID-19 e a Injúria Renal Aguda.....	11
1.3 Fisiopatologia e Aspectos Patológicos da IRA relacionados à COVID-19.....	14
1.4 Apolipoproteína L1 (APOL1) .....	15
2 OBJETIVO .....	17
2.1 Objetivo Principal.....	17
2.2 Objetivos Secundários .....	17
3 METODOLOGIA.....	18
3.1 Delineamento do Estudo.....	18
3.2 Seleção dos Pacientes .....	18
3.3 Considerações Éticas .....	18
3.4 Conflito de Interesses .....	19
3.5 Coleta de Dados.....	19
3.6 Biópsia renal em pacientes com IRA relacionada a infecção por COVID-19 .....	20
3.7 Análise Estatística.....	21
4 RESULTADOS .....	23
4.1 Características clínicas e basais da população.....	23
4.2 Fatores de Risco para Injúria Renal Aguda e Necessidade de Diálise .....	24
4.3 Sobrevida no vigésimo oitavo dia e um ano.....	28
4.4 Achados patológicos da IRA por COVID-19 e Estudo genético APOL1 .....	29
5 DISCUSSÃO .....	36
6 CONCLUSÃO.....	42
REFERÊNCIAS .....	43
ANEXOS.....	48
Anexo 1 Termo de livre consentimento informado.....	48
Anexo 2 Comprovante de aprovação no comitê de ética médica.....	52

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CONTEXTO DA PANDEMIA DE COVID-19

A pandemia pelo novo coronavírus (COVID-19) teve início em dezembro de 2019 em Wuhan, na província de Hubei, na República Popular da China (1). Até abril de 2022, foram registrados mais de 503 milhões casos de COVID-19 em todo o mundo (2). No Brasil, foram confirmados mais de 33 milhões casos de COVID-19, somados a mais de 676 mil óbitos acumulados, conforme dados de abril de 2022 do Ministério da Saúde (3). Esses números demonstram a magnitude do impacto dessa doença nos sistemas de saúde e nas atividades socioeconômicas pelos cinco continentes.

No início da pandemia, em 2020, indivíduos de todas as idades estavam sob o risco das formas graves da COVID-19. Um estudo norte-americano, incluindo mais de 1,3 milhões casos de COVID-19 confirmados no período de janeiro a maio de 2020, mostrou taxa de hospitalização de 14%, de admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) de 2% e mortalidade de 5% (2, 4). Outra coorte norte-americana com 5.449 pacientes hospitalizados por COVID-19 registrou taxa de necessidade de ventilação mecânica (VM) de 21,8% e mortalidade intra-hospitalar de 16,3% (5).

O cenário brasileiro na pandemia por COVID-19, por sua vez, foi bem caracterizado no estudo de Ranzani et al. Neste estudo, os autores estudaram a mortalidade intra-hospitalar por COVID-19 no Brasil. A mortalidade brasileira foi estimada em 38%. A mortalidade entre as regiões variou conforme as disparidades socioeconômicas. A região Norte registrou mortalidade de 50%; a Nordeste, de 48%; a Centro-Oeste, de 35%; a Sudeste, de 34%; e o Sul, de 31% (6).

## 1.2 INFECÇÃO POR COVID-19 E A INJÚRIA RENAL AGUDA

O espectro clínico da COVID-19 configurou-se como um dos maiores desafios quanto ao planejamento do seu manejo clínico. A apresentação clínica abrangeu desde casos assintomáticos ou sintomas gripais leves até casos de insuficiência respiratória aguda, com necessidade de suporte em UTI. Diante disso, o indivíduo pode ter seu espectro clínico classificado segundo as formas assintomáticas, leves, graves ou críticas, conforme as características abaixo (2):

- **Forma assintomática:** Indivíduos com testagem positiva para SARS-CoV-2 por meio de teste virológico (RT-PCR ou teste de antígeno), mas que não apresentam sintomas consistentes com COVID-19.
- **Forma Leve:** Indivíduos com sintomas gripais, diarreia, dor muscular, náuseas e vômitos, mas que não apresentam sintomas de dispneia ou alterações pulmonares nos exames de imagem.
- **Forma Moderada:** Indivíduos com pneumonia viral, com saturação de O<sub>2</sub> superior ou igual a 94% em ar ambiente ao nível do mar.
- **Forma Grave:** O indivíduo apresenta pneumonia viral com SatO<sub>2</sub> <94% em ar ambiente ao nível do mar, relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor que 300 mmHg, frequência respiratória maior que 30 incursões respiratórias por minuto ou infiltrados pulmonar, comprometendo mais de 50% em exame de imagem.
- **Forma Crítica:** O indivíduo apresenta sinais de pneumonia grave associados a sinais de insuficiência respiratória aguda, choque circulatório e disfunção múltipla de órgãos.

As apresentações clínicas mais frequentes são as formas assintomática, leve e moderada. Juntas, elas representam 80% dos casos. Aproximadamente, 15% dos pacientes apresentam a forma grave, enquanto 5%, a forma crítica (7).

Dentro desse espectro clínico, a Injúria Renal Aguda (IRA) teve destaque no cenário mundial pelo aumento de casos. Inicialmente, os registros da Itália e da China estimaram incidência de IRA relacionada à COVID-19 (IRA-COVID-19) de 0,9-29% (5, 8, 9). Posteriormente, coortes norte-americanas com pacientes hospitalizados por COVID-19 detectaram incidência de IRA de 36,6-56,9%, com mortalidade estimada de 35-41% dentre esses doentes (5, 10).

A COVID-19 pertence à família das coronavíruses (CoVs) à semelhança da Síndrome Respiratória Aguda (SARS-CoV-1) e da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). Elas são causadas por vírus envelopados de RNA fita simples. Esses vírus infectam as células do trato respiratório superior e inferior dos hospedeiros por meio da ligação da proteína S (spike) – presente no envelope viral – a receptores celulares, como da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) na SARS e do dipeptil peptidase 4 (DDP4) na MERS. Após essa ligação, ocorre a internalização viral com ativação do vírus e aumento da replicação viral (11-13).

A IRA é complicação frequente em pacientes hospitalizados por coronavírus e está associada ao risco aumentado de mortalidade. A sua incidência foi estimada em 12,5% com taxa de indicação para terapia renal substitutiva (TRS) de 8,9% em metanálise composta por pacientes hospitalizados por COVID-19, SARS ou MERS. Os autores identificaram a incidência de IRA-COVID-19 (9,0%) semelhante à relatada nos casos de SARS (9,6%), mas inferior às dos casos de MERS (42%). A mortalidade da IRA-COVID-19 (72,3%), por sua vez, foi inferior à descrita tanto nas séries de SARS (98,9%) quanto nas séries de MERS (100%) (14).

No contexto das infecções virais respiratórias, a interação pulmão-rim exerce papel de destaque no agravamento do quadro clínico desses pacientes. A IRA desencadeia sobrecarga volêmica, aumento de estresse oxidativo e de síntese de citocinas inflamatórias além de reduzir a depuração de fatores inflamatórios. Esses mecanismos convergem para a elevação da pressão hidrostática pulmonar, o aumento da permeabilidade vascular pulmonar e a proliferação de células inflamatórias, causando edema pulmonar de origem não cardiogênica (15-17).

Em contrapartida, o desenvolvimento da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda pode causar repercussões renais. O metabolismo das células tubulares renais apresenta alto consumo de oxigênio, tornando-o dependente da tensão arterial de oxigênio em situações de hipóxia. Além disso, a hipóxia e a hipercapnia podem induzir vasoconstrição renal e redução do fluxo sanguíneo renal com consequente redução da perfusão renal e agravamento do dano renal.

Outro mecanismo envolvido na IRA secundária lesão pulmonar é o biotrauma. As lesões de distensão alveolar e atelectasia causam a liberação de mediadores inflamatórios (interleucina-6, fator de necrose tumoral, interleucina 8) que agravam a atividade inflamatória pulmonar e induzem lesões de órgãos à distância. A VM pode interferir também na hemodinâmica renal. O uso de pressão expiratória final positiva (PEEP) em níveis elevados causa redução do débito cardíaco em decorrência da redução de pré-carga cardíaca. Em consequência, há estimulação do sistema nervoso simpático e ativação do sistema renina-angiotensina, induzindo lesão renal (15-17).

### 1.3 FISIOPATOLOGIA E ASPECTOS PATOLÓGICOS DA IRA RELACIONADOS À COVID-19

A fisiopatologia da IRA-COVID-19 está relacionada à interação pulmão-rim, mas outros mecanismos estão envolvidos. A agressão renal direta pelo vírus é um deles. As células podocitárias e tubulares proximais expressam ECA2 e TMPRSS2 (serina peptidase) nas suas superfícies celulares. A proteína S se liga a esses receptores, ativando a internalização viral por meio de fusão ou de endocitose viral, deflagrando, desse modo, a lesão renal. A IRA-COVID-19 pode ser resultado, também, dos efeitos deletérios da tempestade de citocinas, do choque e da rabdomiólise. A nefrotoxicidade induzida por medicamentos, a interação do rim com órgãos à distância (coração-rim) e o estado hipercoagulabilidade podem contribuir igualmente para essa cascata de eventos que culmina na injúria renal aguda. Assim sendo, a fisiopatologia da IRA-COVID-19 tem natureza complexa e multifatorial (12, 18-20).

Estudos histopatológicos de necropsias e de biópsias de rim nativo em indivíduos com infecção por COVID-19 corroboram a teoria de natureza multifatorial da IRA-COVID-19. A necrose tubular aguda (NTA) é o achado patológico mais descrito nos estudos. Ela é consequência tanto das alterações da hemodinâmica renal como dos efeitos da lesão viral direta e dos efeitos inflamatórios induzidos pela tempestade de citocinas.

Outro achado prevalente é a nefrite intersticial aguda secundária ao uso de agentes nefrotóxicos. A podocitopatia, representada pela glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) e pela glomerulopatia colapsante (GC), está associada à agressão viral direta, à tempestade de citocinas e a genótipos de alto risco da apolipoproteína L1 (APOL1). Pertence ao espectro, também, a microangiopatia trombótica (MAT). Ao contrário da MAT induzida por distúrbios de coagulação nos casos de sepse, evidências sugerem que a MAT, nos casos de COVID-19, seja mediada por distúrbios do complemento (18-23).

A IRA-COVID-19, então, pode se manifestar com diferentes padrões fenotípicos, além de estar associada à mortalidade intra-hospitalar. A idade avançada, sexo masculino, dislipidemia, diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HAS), doença renal crônica (DRC) preexistente e ascendência afro-americana foram associadas ao maior risco de IRA-COVID-19 (10, 18, 24, 25).

#### 1.4 APOLIPOPROTEÍNA L1 (APOL1)

Ao longo da história, a afrodescendência foi relacionada ao risco de doenças renais. Durante o enfrentamento da pandemia, a ascendência afro-americana foi igualmente associada a maior risco de IRA-COVID-19(26).

Na literatura, a afrodescendência foi associada a um risco quatro vezes maior de doença renal crônica (DRC) não relacionada ao diabetes em registro epidemiológico (27). Em virtude dessa associação, iniciaram-se estudos de sequenciamento genético para identificação de genes que poderiam estar associados à susceptibilidade de DRC. A partir desses estudos, polimorfismos no gene da APOL1 localizado no cromossomo 22q foram relacionados a nefropatias crônicas em afrodescendentes (28).

Esses polimorfismos foram denominados alelos G1 e G2. Os genótipos podem se apresentar nas formas homozigóticas (G1/G1 e G2/G2) ou heterozigóticas (G1/G2, G1/G0, G2/G0). São consideradas variantes de alto risco renal (VAR), os genótipos (G1/G1, G2/G2, G1/G2). Quando os genótipos se apresentam na forma (G1/G0 ou G2/G0) são classificados como variante de baixo risco por não se associarem à doença renal.

Os polimorfismos G1 e G2 são mais prevalentes na África Ocidental. A forma heterozigótica de baixo risco (G1/G0 ou G2/G0) conferiu uma vantagem evolutiva contra o *Trypanosoma brucei* para a população da África Ocidental. Esse protozoário, agente etiológico da doença do sono, é endêmico nessa região africana. No entanto, a presença de dois polimorfismos (G1/G1, G2/G2 ou G1/G2) foi associada à nefropatia não diabética em afro-americanos (28, 29).

Essa nefropatia, chamada de Nefropatia APOL1, pode se apresentar como proteinúria isolada, síndrome nefrótica, doença renal de início precoce, além de apresentar alto risco de evolução para DRC terminal. O seu espectro histopatológico envolve achados, tais como: glomeruloesclerose global, GESF, GC, dilatação tubular microcística, lesão tubulointersticial e arteriosclerose (30, 31).

No contexto da pandemia por COVID-19, foi verificada a associação entre as VARs e a GC (21, 23, 32). As VARs foram também relacionadas à maior incidência de IRA e de morte entre pacientes hospitalizados com COVID-19 (26). Nesses cenários, a tempestade de citocinas mediada pelo COVID-19 pode atuar como um gatilho de IRA e podocitopatia em pacientes geneticamente suscetíveis.

Durante a diáspora africana, caracterizada pela imigração forçada de africanos para trabalho escravo nas Américas, o Brasil recebeu em torno de 5 milhões de africanos da região da África Centro-Occidental. A Bahia foi o ponto com maior desembarque de africanos com origem da região ocidental da África (33). Apesar dessa forte ascendência afro-brasileira, o Brasil tem poucos estudos sobre a prevalência desses polimorfismos na população geral.

Considerando, então, a natureza variável tanto da gravidade da infecção por COVID-19 quanto dos diferentes impactos da pandemia entre países, etnias e até mesmo entre regiões de um mesmo país é importante o estudo da evolução dessa doença em diferentes populações. Além disso, a realização desses estudos pode contribuir para o delineamento de políticas de saúde pública. Principalmente, quando existe muita demanda de serviços hospitalares de alta complexidade, que são escassos na rede pública de assistência.

## **2 OBJETIVO**

### **2.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

- Avaliar a sobrevida no vigésimo oitavo dia de internação e um ano após alta em pacientes internados com forma grave ou crítica da infecção por SARS-CoV-2 na Unidade de Síndrome Respiratória Aguda Grave (USARG) do Hospital Universitário de Brasília (HUB-UNB-EBSERH).

### **2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS**

- Avaliar os desfechos de IRA e de necessidade de TRS.
- Determinar variáveis associadas à ocorrência de IRA e à necessidade TRS.
- Investigar padrões fenotípicos de IRA em amostra de pacientes ambulatoriais convalescentes de infecção por COVID-19 submetidos à biópsia renal.
- Investigar VAR em amostra de pacientes ambulatoriais convalescentes de infecção por COVID-19 submetidos à biópsia renal.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

O HUB-UNB-EBSERH foi referência para atendimento de pacientes com COVID-19 hospitalizados ou com necessidade de TRS para Secretaria de Saúde do Distrito Federal pelo Sistema Único de Saúde (SUS) durante o período da pandemia. A USARG foi a unidade destinada para tratamento desses pacientes no HUB durante o período de isolamento respiratório com área composta por setores de UTI e enfermaria.

No nosso estudo, fizemos uma coorte prospectiva de pacientes com forma grave ou crítica da infecção por SARS-CoV-2 admitidos na UTI durante o período de 1º de maio de 2020 a 30 de setembro de 2020 com tempo de seguimento de 01 ano após alta hospitalar.

#### 3.2 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de infecção ativa por COVID-19 confirmado com técnica de RT-PCR, que evoluíram com a forma grave ( $SpO_2 < 94\%$ , relação  $PaO_2/FiO_2 \leq 300\text{mmHg}$ , frequência respiratória  $> 30$  irpm e/ou infiltrado pulmonar, acometendo mais de 50% do parênquima pulmonar em avaliação por imagem) ou crítica da doença (insuficiência respiratória, choque séptico ou DMO) (2).

Foram excluídos pacientes que evoluíram a óbito em até 24 horas da internação na USARG, pacientes em suporte paliativo, pacientes com diagnóstico prévio de DRC classe V em TRS, pacientes transplantados renais e paciente admitidos na fase de convalescência da doença.

#### 3.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica da Faculdade de Medicina da UNB com CAAE: 33555320.1.0000.5558. Os termos de consentimento livre esclarecido (TCLE) foram obtidos por meio de ligação telefônica durante o período da internação na USARG; em virtude das condições de isolamento social impostas pela pandemia. Pacientes que foram recrutados após a alta hospitalar foram convidados a participar da coorte por meio de ligação telefônica e com posterior assinatura presencial do TCLE. A coleta de TCLE foi dispensada nos casos de óbito.

### 3.4 CONFLITO DE INTERESSES

Declaro não estar submetido a qualquer tipo de conflito de interesse junto aos participantes ou a qualquer outro colaborador, direto ou indireto, para o desenvolvimento do presente estudo.

### 3.5 COLETA DE DADOS

Os dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram coletados a partir de sistemas de prontuário eletrônico TrakCare, AGHU e Complab. Em seguida, foram tabulados na plataforma Redcap.

Foram registradas as datas de início dos sintomas, do primeiro atendimento hospitalar, da admissão e da alta da USRAG, da intubação orotraqueal (IOT), do início e do término da TRS e, enfim, do óbito.

Os sinais vitais e os dados laboratoriais de hemograma, ureia, creatinina, albumina, sódio (Na), potássio (K), creatinofosfoquinase (CPK), proteína C reativa (PCR), desidrogenase láctica (LDH) e gasometria arterial foram obtidos nas primeiras 24 horas de internação na USRAG. Foram considerados para registro os resultados de d-dímero obtidos até 48 horas da admissão hospitalar. Nos pacientes admitidos em respiração espontânea, nos quais não foram registrados os dados gasométricos, a pressão arterial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) foi estimada pelo valor da saturação de oxigênio (34).

Na nossa coorte, realizamos o cálculo do SAPS 3 (*Simplified Acute Physiology Score 3*) e do SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) com dados do primeiro dia de internação na USRAG. Os dados faltantes foram inferiores a 0,5% (35, 36).

O SAPS3, sistema prognóstico composto por 20 variáveis, tem validação externa no Brasil (35-37). Recentemente, teve desempenho satisfatório na avaliação de prognóstico de mortalidade hospitalar em pacientes hospitalizados por COVID-19 em UTI (38). Quanto maior o valor deste índice maior o risco de mortalidade. A sua pontuação varia de 16 a 217. Na nossa coorte, o cálculo do SAPS3 utilizou os piores parâmetros registrados nas primeiras 24 horas de internação na USRAG. Nos casos de pacientes admitidos com sedação, foram considerados os valores da escala de coma de Glasgow prévios à IOT. Os valores das variáveis faltantes foram codificados como “normal” para cada variável (35-40).

O SOFA é um escore de avaliação gravidade de disfunção orgânica em pacientes críticos. A pontuação varia de 0 a 24. Pontuações superiores a 11 foram associadas a alto risco de morte. Neste estudo, o cálculo do SOFA utilizou os piores parâmetros das primeiras 24 horas de internação. Os valores faltantes foram substituídos pela média dos valores imediatamente posteriores (41, 42).

A IRA foi definida pelo aumento da creatinina sérica (SCR) em 0,3 mg/dL dentro do período de 48 horas ou aumento da SCR em 1,5 vezes o valor da SCR basal (43). O débito urinário não foi utilizado para definição de IRA em virtude da falta de registros no prontuário. A SCR basal foi estimada pela média dos valores SCR dosados no período de 7 a 365 dias antes da hospitalização(44). Quando esta informação não estava disponível utilizava-se o cálculo da SCR basal, considerando a taxa de filtração glomerular de 75ml/min/1,73m<sup>2</sup> pela fórmula do MDRD (45). Caso o paciente tivesse o valor prévio de SCR referente a um período superior a 365 dias da internação, considerava-se o valor mais elevado entre a estimativa TFG pela fórmula MDRD ou valor prévio de SCR (44-46).

Os pacientes com IRA foram estratificados de acordo com os critérios de IRA-KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes): IRA KDIGO1 aumento em 0,3 mg/dL da SCR no período de 48 horas ou aumento da SCR em 1,5 vezes a SCR basal; IRA KDIGO2 elevação da SCR de 2 a 2,9 vezes o valor SCR no período de 7 dias; IRA KDIGO3 elevação de 3 vezes o valor da SCR basal ou elevação acima de 4mg/dL nos casos de DRC prévia e IRA KDIGO3D naqueles com IRA KDIGO3 submetidos a TRS. Todos os pacientes que evoluíram com indicação de TRS foram estratificados com IRA KDIGO3 (43, 47).

### 3.6 BIÓPSIA RENAL EM PACIENTES COM IRA RELACIONADA A INFECÇÃO POR COVID-19

O HUB-UNB-EBSERH também foi referência para pacientes com IRA-COVID-19 com necessidade de TRS. Os pacientes com IRA-COVID-19 eram referenciados para o Ambulatório de Glomerulopatia do HUB-UNB visando ao seguimento ambulatorial após alta hospitalar. Diante disso, foi realizada uma segunda coorte de pacientes admitidos no Ambulatório de Glomerulopatia HUB-UNB com IRA-COVID-19 submetidos à biópsia renal no período de julho de 2020 a junho de 2021. Foi realizado registro das formas clínicas da COVID-19, dos tratamentos para a infecção, da indicação da biópsia renal e dos diagnósticos histológicos. Registramos o seguimento clínico dos pacientes até janeiro de 2022, destacando

as estratégias terapêuticas e as respostas clínicas. Elas foram categorizadas como: remissão completa, remissão parcial, córtico-resistente.

- Remissão Completa: Redução da proteinúria para  $< 300\text{mg}/\text{dia}$ , SCR estável e albumina sérica  $>3,5\text{g}/\text{dL}$
- Remissão Parcial: Redução de proteinúria entre  $300\text{ mg}$  e  $3,5\text{ g}/\text{dia}$  e decréscimo da SCR sérica maior que 50% da SCR basal independentemente do nível sérico da albumina.
- Córtico-resistente: Persistência da proteinúria  $> 3,5\text{ g}/\text{dia}$  com redução da SCR  $\leq 50\%$  da SCR basal depois de 16 semanas de corticoterapia em dose plena.

As biópsias renais foram submetidas à análise de microscopia de luz (ML) com colorações de hematoxilina-eosina, ácido periódico-Schiff, prata de metilamina de Jones e tricômico. A imunofluorescência (IMF) avaliou a presença de depósitos de imunoglobulinas Ig (IgM, IgA, IgG), complemento (C3, C1q) e de cadeias leves (Kappa e Lambda). Analisamos a presença de depósitos eletrodensos, o grau de fusão dos processos podocitários, a presença de inclusões intracelulares túbulo-reticulares e de agregados reticulares pela microscopia eletrônica (ME). A presença de antígenos virais do SARS-CoV2 foi pesquisada por meio da inoculação de anticorpos monoclonais mediante técnica de imuno-histoquímica.

Fez-se a pesquisa de VAR APOL1 a partir da extração de DNA de amostras de sangue. Foi realizada reação em cadeia de polimerase para pesquisa de variantes alélicas de alto risco renal APOL1. Os pacientes com duas variantes de alto risco foram classificados como portadores de genótipo de alto risco para doença renal.

### 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma amostra de conveniência. As variáveis contínuas foram expressas em mediana e intervalo interquartil (quartil 25% - quartil 75%) e as categóricas em número e porcentagem. Os pacientes foram agrupados de acordo com a ocorrência de IRA (IRA versus sem IRA) e de acordo com a necessidade de TRS (TRS versus sem TRS).

As características basais foram comparadas em grupos por meio de testes exatos de Fisher e Wilcoxon. Os modelos de regressão de logística multivariável foram utilizados para identificar fatores de risco independentes associados à IRA e à necessidade de TRS com intervalo de confiança de 95%. Para contabilizar potenciais fatores de confusão, foram realizadas análises adicionais ajustadas pelo SAPS3.

O modelo de risco proporcional de Cox foi usado para analisar o efeito da IRA e TRS de sobrevida em um ano. O tempo desde a admissão na UTI até um ano foi apresentado como gráficos de Kaplan-Meier. Todas as análises foram realizadas pelo SPSS IBM versão 20 e o nível de significância foi estabelecido em 0,05.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E BASAIS DA POPULAÇÃO

Durante o período entre 1º de maio de 2020 a 30 de setembro de 2020 foram internados 245 pacientes na USRAG. Desse total, 202 foram admitidos na UTI e 102 pacientes foram incluídos no estudo de infecção por COVID-19 com a forma grave ou crítica da doença (Figura 1).

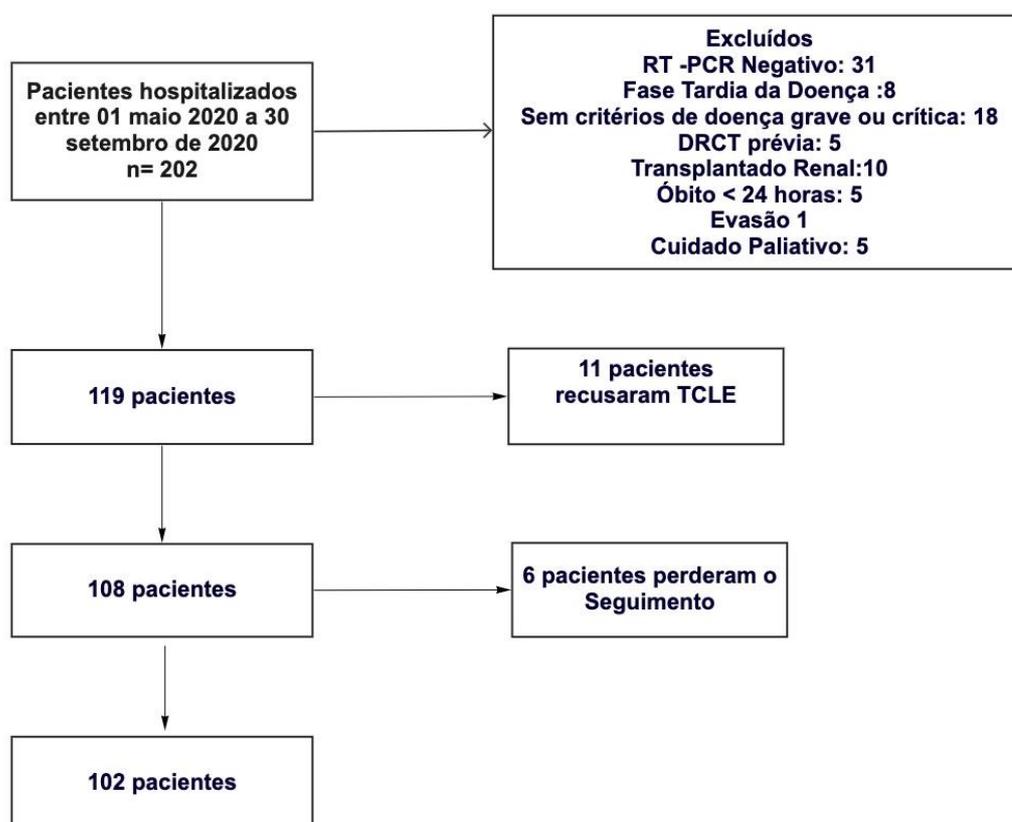


Figura 2. Fluxograma da coorte.

Fonte: Elaboração própria.

(DRCT = Doença Renal Crônica Terminal; TCLE = Termo de consentimento livre informado).

Cinquenta e oito pacientes (57 %) eram do sexo masculino com mediana de idade de 62 (48-74) anos. Na nossa amostra, houve predominância da cor parda com registro de 51 (50%) pacientes. A mediana de IMC foi 28,8 (33,3-24). Vinte e oito (27%) indivíduos tinham sobrepeso, 22 (22%) obesidade grau I, 5 (5%) obesidade grau II e 13 (13%) obesidade grau III.

A mediana do tempo entre o aparecimento dos sintomas e o primeiro atendimento foi de 5 (3-8) dias e entre o sintoma inicial e a admissão na UTI foi de 11 (6,25- 14) dias. O tempo de internação foi estimado em 13 (7-13) dias.

Quanto ao perfil de comorbidades, 58 (58%) indivíduos tinham HAS, 34 (35 %) DM, 21 (21%) tinham insuficiência cardíaca, 9 (10%) neoplasia sólida, 8 (9%) doença arterial coronariana e 3 (3%) neoplasia hematológica. Quanto à doença renal crônica preexistente, trinta e quatro pacientes (33%) eram renais crônicos com TFG <60ml/min/ 1,73m<sup>2</sup>.

Por sua vez, quanto ao perfil de gravidade, a mediana dos escore de SAPS3 foi 66 (56-78) e do SOFA 7 (4-9). Foram admitidos 73 (71%) pacientes em ventilação mecânica e 56 (51%) em uso de vasopressores.

#### 4.2 FATORES DE RISCO PARA INJÚRIA RENAL AGUDA E NECESSIDADE DE DIÁLISE

Durante a internação na UTI, 78 (76%) pacientes evoluíram com IRA e 57 (56%) necessitaram de hemodiálise. Dentre os 78 pacientes que apresentaram IRA, 4 (5%) evoluíram com IRA KDIGO 1, 12 (15%) com IRA KDIGO 2, 5 (6%) com IRA KDIGO 3 e 57 (73%) IRA KDIGO 3D. A mediana da SCR basal foi 1,0 mg/dL (0,9-1,4) e da SCR da admissão 1,8 mg/dL (0,9-3,1).

A análise comparada dos grupos mostrou que as variáveis de SCR basal, SCR admissional, SOFA, SAPS3, leucócitos, linfócitos, d-dímero, PCR, uso de vasopressor na admissão e a necessidade de VM durante a internação foram associados tanto ao desenvolvimento de IRA como à necessidade de TRS. A idade e a albumina só se correlacionaram com a ocorrência de IRA, mas não com a necessidade de TRS. Nessa amostra, sexo masculino, diabetes mellitus, hipertensão arterial não se correlacionaram à ocorrência de IRA nem à necessidade de TRS (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características clínicas e basais conforme o desenvolvimento de IRA ou necessidade de diálise

	<b>Geral (n=102)</b>	<b>IRA (n= 78)</b>	<b>Sem IRA (n= 24)</b>	<b>Valor de p***</b>	<b>Diálise (n= 57)</b>	<b>Sem diálise (n=45)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Idade, anos *</b>	62 (48-74)	64 (55-75)	50 (40-63)	<b>0,004</b>	63 (54-74)	60 (46-74)	0,31
<b>Sexo masculino, % (n)**</b>	57 (58)	59 (46)	50 (12)	0,49	49 (22)	63 (36)	0,16
<b>Raça/Cor</b>				0,09			0,06
<b>Branca, % (n)</b>	27 (27)	30 (23)	17 (4)		32 (18)	20 (9)	
<b>Parda, % (n)</b>	50 (51)	46 (36)	63 (15)		49 (28)	51 (23)	
<b>Preta, % (n)</b>	8 (8)	5 (4)	17 (4)		2 (1)	16 (7)	
<b>Ignorada, % (n)</b>	14 (14)	17 (13)	4 (1)		14 (8)	13 (6)	
<b>Indígena, % (n)</b>	2(2)	3 (2)	0 (0)		4 (2)	0 (0)	
<b>SAPS 3</b>	66 (56-78)	69 (60-83)	51 (43-61)	<b>&lt;0,001</b>	69 (60-84)	61 (50-70)	<b>0,002</b>
<b>SOFA</b>	7 (4-9)	8 (5-10)	2 (2-4)	<b>&lt;0,001</b>	8 (6-10)	4 (2-7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Diabetes, % (n)</b>	35 (34)	33 (26)	38 (9)	0,81	35 (20)	33 (15)	1,0
<b>Hipertensão, % (n)</b>	58 (58)	58 (45)	54 (13)	0,81	62 (28)	53 (30)	0,42
<b>Obesidade, % (n)</b>	39 (39)	39 (30)	38 (9)	0,93	35 (20)	42 (19)	0,54
	<b>Geral (n=102)</b>	<b>IRA (n= 78)</b>	<b>Sem IRA (n= 24)</b>	<b>Valor de p</b>	<b>Diálise (n= 57)</b>	<b>Sem diálise (n=45)</b>	<b>Valor de p</b>

<b>SCR adm, mg/dL</b>	1,8 (0,9-3,1)	2,3 (1,4-3,4)	0,9 (0,7-1,0)	<b>&lt;0,001</b>	2,6 (1,6-3,7)	1,0 (0,7-1,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>SCR basal, mg/dL</b>	1,0 (0,9-1,4)	1,2 (0,9-1,7)	0,9 (0,8-1,0)	<b>&lt;0,001</b>	1,2 (0,9-1,8)	1,0 (0,8-1,1)	<b>0,002</b>
<b>PCR, mg/dL</b>	15,6 (7,9-25,2)	17,3 (7,9-25,3)	12,1(7,9-21,6)	0,24	18,2 (10,1-25,1)	14,2 (7,1-25,3)	0,21
<b>D-dímero, ng/dL</b>	2907 (952-7600)	3893 (1263-8252)	1140 (598-2721)	<b>0,01</b>	4867 (1487-8558)	1680 (633-3967)	<b>0,006</b>
<b>Hemoglobina, mg/dL</b>	12,4 (10,6-13,5)	12,3 (10,2-13,4)	12,9 (11,8-14,1)	0,08	12,3 (9,6-13,4)	12,4 (11,4-13,8)	0,31
<b>Leucócitos, mm<sup>3</sup></b>	11200 (7200-16500)	12900 (8800-17900)	7400 (5450-10500)	<b>0,001</b>	13700 (9200-18100)	9100 (6300-12,900)	<b>0,003</b>
<b>Plaquetas, mil/mm<sup>3</sup></b>	233 (171-291)	228 (151-290)	262 (202-324)	0,09	208 (145-278)	272 (203-310)	<b>0,006</b>
<b>Linfócitos, mm<sup>3</sup></b>	780 (551-1100)	769 (523-951)	1105 (723-1496)	<b>0,01</b>	730 (489-915)	948 (718-1350)	<b>0,01</b>
<b>Albumina, g/dL</b>	2,8 (2,5-3,1)	2,8 (2,4-3,1)	3,1 (2,7-3,8)	<b>0,005</b>	2,8 (2,4-3,1)	2,9 (2,6-3,4)	0,17
<b>Uso de vasopressor, % (n)</b>	47 (47)	57 (45)	8 (2)	<b>&lt;0,001</b>	60 (34)	29 (13)	<b>0,005</b>
<b>Uso de Ventilação Invasiva, % (n)</b>	86 (88)	96 (75)	54 (13)	<b>&lt;0,001</b>	100 (57)	69 (31)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Relação PaO2/FiO2</b>	155 (88-261)	155 (90-249)	161 (82 -320)	0,59	145 (78 -229)	171(104-283)	0,103

Fonte: Elaboração própria.

Creatinina basal, SCR basal; creatinina admissional, SCR adm; Injúria Renal Aguda, IRA; mediana, MED; intervalo interquartil, IIQ; número, n; porcentagem, %.

\* Variáveis contínuas foram expressas em MED e IIQ ( quartil 25% - quartil 75%);

\*\* Variáveis categóricas foram expressas em % e (n);

\*\*\* As características dos grupos IRA e sem IRA foram comparadas com testes exatos de Fisher e Wilcoxon.

A análise multivariada identificou como fatores de risco independentes para desenvolvimento de IRA, a SCR admissional ( $p=0,012$ ) e a necessidade de VM ( $p=0,015$ ). Por sua vez, a necessidade de TRS foi relacionada somente com a SCR admissional ( $p=0,026$ ). Neste estudo, todos os pacientes submetidos à TRS evoluíram com necessidade de ventilação mecânica (Tabelas 2).

**Tabela 2.** Fatores de Risco para Injúria Renal Aguda

	Razão de Chances (IC 95%)	Valor de p
Idade	1,0 (0,9-1,1)	0,74
SAPS 3	1,1 (1,0-1,2)	0,34
SOFA	0,9 (0,5-1,5)	0,67
Creatinina na admissão	22,1 (2,0 – 250,5)	<b>0,012</b>
Creatinina basal	1,4 (0,07 – 28,5)	0,82
D-dímero	1 (1 – 1)	0,84
Leucócitos	1 (1 – 1)	0,87
Linfócitos	0,99 (0,95-1,1)	0,16
Albumina	0,2 (0,0 – 10,8)	0,23
Uso de vasopressor, n (%)	3,1 (0,3-34,3)	0,35
Ventilação Invasiva, n (%)	75,5 (2,3 – 2476,1)	<b>0,015</b>

Fonte: Elaboração própria.

Intervalo de confiança, IC; Regressão logística tendo como variável de desfecho injúria renal aguda.

A necessidade de TRS, foi relacionada somente à SCR admissional ( $p=0,026$ ). Neste estudo, todos os pacientes submetidos à TRS evoluíram com necessidade de ventilação mecânica (Tabelas 3).

**Tabela 3.** Fatores de Risco para necessidade de Terapia Substitutiva Renal

	Razão de Chances (IC 95%) *	Valor de p
SAPS 3	1,0 (0,9-1,0)	0,35
SOFA	1,1 (0,8-1,5)	0,66
Creatinina na admissão	2,1 (1,1 – 4,1)	<b>0,026</b>
Creatinina basal	2,0 (0,6 – 7,0)	0,82
D-dímero	1 (1 – 1)	0,61
Leucócitos	1 (1 – 1)	0,43
Linfócitos	0,99 (0,97 – 1,1)	0,25
Plaquetas	1 (1 – 1)	0,52
Uso de vasopressor, n (%)	3,4 (0,7-16,8)	0,13

Fonte: Elaboração própria.

Intervalo de confiança, IC; Regressão logística tendo como variável de desfecho a necessidade de terapia substitutiva renal.

\* Razão de chances para o uso de ventilação invasiva não pode ser calculado, pois todos os pacientes que necessitaram de hemodiálise, também necessitaram de ventilação invasiva na amostra.

Todos os pacientes com necessidade de TRS foram submetidos às modalidades de terapia híbridas estendidas ou intermitentes a critério dos nefrologistas assistentes. As terapias dialíticas contínuas e os sistemas de oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) não foram utilizados por não serem padronizados pelo SUS. A mediana de tempo entre o início de sintomas e o início da TRS foi de 16 (10-24,5) dias e da admissão ao início da TRS foi de 6 (1-10,5) dias.

#### 4.3 SOBREVIDA NO VIGÉSIMO OITAVO DIA E UM ANO

As mortalidades gerais foram 63% (n= 64) no 28º dia de internação; 67% (n=68) no desfecho hospitalar; e 75% (n=76) em um ano. Oito pacientes faleceram após 30 dias da alta hospitalar.

A análise de sobrevida em 01 ano revelou sobrevida de 12,8 % (n=10) no grupo IRA contra 66,7 % (n=16) no grupo sem IRA (*Harzard Ratio* 2,90 (1,30-6,45),  $p = 0,009$ ) (Figura 2).

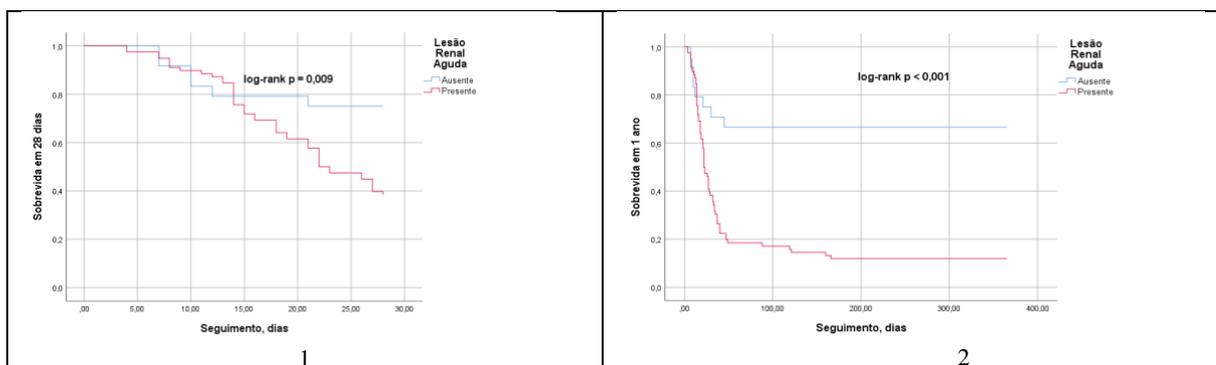


Figura 3. Curva de Sobrevida em 28 dias e 01 ano em pacientes com e sem IRA.

Fonte: Elaboração própria.

(Curva de Kaplan-Meier: Mortalidade de 33,3% (n=8) no grupo sem injúria renal aguda e 87,2% (n=68) no grupo com injúria renal aguda (*Harzard Ratio* 2,90 [1,30-6,45],  $p = 0,009$ ).

A análise de sobrevida no grupo que realizou TRS foi de 10,5% (n=6) contra 44,4% (n=20) no grupo sem indicação TRS (*Harzard Ratio* 1,92 (1,14-3,23),  $p=0,015$ ) (Figura 3).

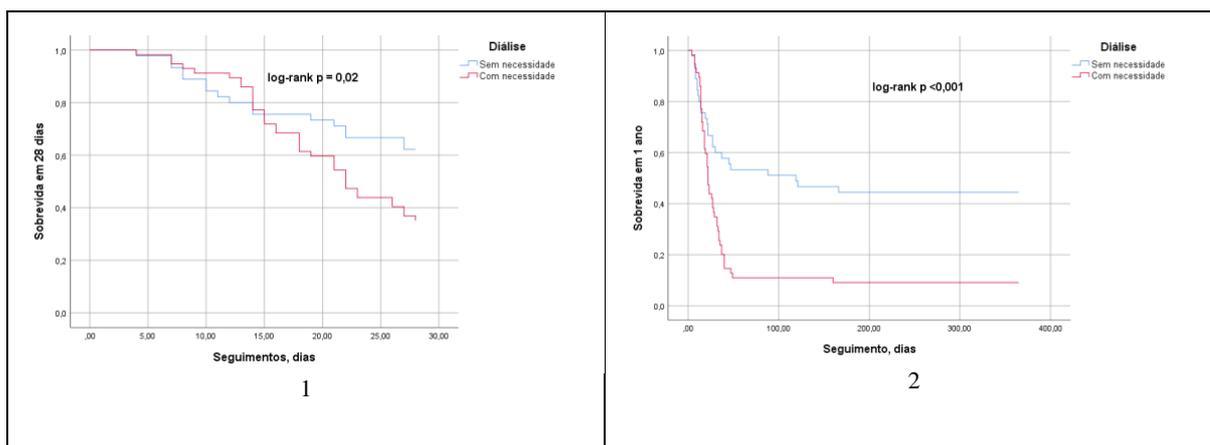


Figura 4. Curva de Sobrevida em 28 dias e 01 ano em paciente com e sem necessidade de diálise.

Fonte: Elaboração própria.

(Curva de Kaplan-Meier: Mortalidade de 55,6% (n=25) no grupo sem necessidade de TRS e 89,5% (n=51) no grupo que necessitou de TRS (Harzard Ratio 1,92 [1,14-3,23], p = 0,015).

Após um ano de seguimento, 26 pacientes da amostra total (n=102) sobreviveram. Essa amostra caracterizou-se pela mediana de idade de 51 (63-42) anos, IMC 30 (25-34) kg/ m<sup>2</sup>, SOFA 3 (2-6), SAPS3 39 (29-47). A utilização de ventilação mecânica foi preciso em 13 deles. Dez pacientes apresentaram IRA e seis necessitaram de TRS durante a fase aguda da doença. Dois tornaram-se dependentes de diálise crônica. A mediana da SCR após um ano foi de 0,9 (0,7-1,3).

#### 4.4 ACHADOS PATOLÓGICOS DA IRA POR COVID-19 E ESTUDO GENÉTICO APOL1

Identificamos seis pacientes que foram encaminhados ao ambulatório de Glomerulopatia HUB-UnB em fase de convalescência de infecção por COVID-19 submetidos à biópsia renal por IRA-COVID-19. As indicações de biópsia renal foram síndrome nefrótica e proteinúria persistente (>1 g/dia) ou proteinúria associada a anormalidades do sedimento urinário. O intervalo de tempo entre o diagnóstico de COVID-19 e a biópsia renal foi de 3 (2-3) meses (Tabela 5).

A mediana de tempo de seguimento ambulatorial pós biópsia renal foi de 13 (8-18) meses. Todos os pacientes eram do sexo masculino, com mediana de idade de 41 (34-55) anos. Apenas 01 paciente era branco e os demais eram pretos/pardos. Três apresentavam obesidade. Dois pacientes tinham TFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. A mediana de SCR basal foi 1,1 (0,9-1,2) mg/dL, da SCR admissional foi 3,9 (6,4-2,5) mg/dL e a mediana da proteinúria/24 horas foi de 3229 (4754 a 1938) mg/24h.

Quanto à gravidade da infecção por COVID-19, dois tiveram a forma crítica e três a forma grave. Apenas um evoluiu com doença leve. Cinco pacientes foram expostos a medicações nefrotóxicas por infecção hospitalar. Nessa amostra, o tempo de internação foi de 17 (11-24) dias. Cinco pacientes desenvolveram IRA KDIGO3 e três necessitaram de TRS. Apenas um tornou-se DRC dialítico após desfecho hospitalar. O manejo terapêutico dos pacientes hospitalizados com COVID-19 foi semelhante entre eles com corticoterapia e heparinização profilática. Todos os pacientes apresentaram proteinúria persistente. Metade desenvolveu hematúria (5 glóbulos vermelhos por campo de grande aumento) e leucocitária (5 glóbulos brancos por campo de grande aumento). Todas as sorologias para HIV, hepatite C e B foram negativas. As dosagens de complemento sérico foram normais. (Tabela: 4)

**Tabela 4.** Características demográficas e clínicas dos pacientes submetidos à biópsia renal

Caso	Idade	Sexo	Cor	Diabetes	HAS	Obesidade	Covid 19	SAPS3	SOFA	CRa	O2	VM	TRS	Vaso	Nefrotox	Anticoagulação	Corticoide	Azitro
1	44 a	M	Branco	Sim	Sim	Não	Crítica	45	7	13,1	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	HNF profilática	Dexametasona	Sim
2	58 a	M	Pardo	Sim	Sim	Sim	Grave	41	4	6,87	Sim	Não	Sim	Não	Sim	HNF profilática	Não	Não
3	69 a	M	Pardo	Sim	Sim	Não	Grave	38	1	1	Não	Não	Não	Não	Sim	HNF profilática	Dexametasona	Não
4	38 a	M	Pardo	Não	Sim	Sim	Crítica	53	6	2,88	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Enox profilática	Dexametasona	Não
5	32 a	M	Pardo	Não	Sim	Não	Grave	45	4	2,41	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não	Prednisona	Sim
6	27 a	M	Preto	Não	Não	Sim	Leve	N/A	N/A	5	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

Fonte: Elaboração própria.

Anos, a; azitromicina, Azitro; creatinina admissional mg/dL CRa; enoxaparina, Enox; heparina não fracionada, HNF; hipertensão arterial, HAS; masculino, M; nefrotoxicidade por medicações, Nefrotox; suporte de oxigênio, O2; uso de vasopressor, Vaso; ventilação mecânica, VM; terapia renal substitutiva, TRS

Na análise histológica, o achado patológico mais prevalente foi a podocitopatia (n=5) definida pelo grau de fusão dos pedicelos na ME. Os padrões histológicos de podocitopatia foram podocitopatia sobreposta à glomeruloesclerose diabética nodular e microangiopatia trombótica (caso 1), GESF padrão *tip lesion* com crescentes cicatriciais (caso 3), GESF com glomeruloesclerose difusa (caso 6) e dois casos de glomerulopatia colapsante (casos 4 e 5). Ambos os pacientes com GC apresentavam NTA, fibrose intersticial e dilatação microcística tubular.

A NTA (n=3) foi o segundo achado mais presente nessa amostra. O caso 2 apresentava, no momento da biópsia renal, disfunção renal e proteinúria persistente. A análise identificou NTA, cilindros hemáticos e celulares, fibrose intersticial moderada e atrofia tubular (FIAT). Não foi observado fusão de pedicelos nesse caso.

O estudo de IMF não revelou depósitos imunes nos casos 1, 2 e 3. Ambos os pacientes do GC apresentaram deposição de IgM e C3 nas lesões escleróticas. Nenhuma das cinco biópsias examinadas com ME mostrou estruturas reticulares ou partículas virais. A imunohistoquímica para proteínas *spike* do vírus Sars-CoV2 foi negativa nos seis casos.

Todos os pacientes foram submetidos a estudo genético de VAR APOL1. O genótipo de alto risco foi identificado em quatro pacientes (66%). Dois eram homozigotos para G1/G1 e os outros dois eram heterozigotos para G1/G2. (Tabela 5)

**Tabela 5.** Indicação da biópsia renal, aspectos patológicos renais e genótipo APOL1

Caso	Desfecho Renal na alta hospitalar	Indicação de biópsia	Diagnóstico	Tempo COVID-19 e biópsia	Total G/G S	SS	CS	C	T	FIAT	Microcísticos	Aterosc	IMF	Microscopia Eletrônica			Genótipo APOL1
														FPP	ITR	Depósitos	
1	Dependente de diálise	IRA em DRC	GND/MAT Podocitopatia	3 meses	12/8	Não	Não	Não	Sim	Grave	Não	Mod	Negativo	>50%	Não	Não	G1/G0
2	HD suspensa SCR:2,4mg/dL	IRA e Proteinúria em DRC	NTA	1,5 meses	3/0	Não	Não	Não	Não	Mod	Não	Não	Negativo	Não	Não	Não	G1/G2
3	SCR:0,8mg/dL	Síndrome e nefrótica	GESF <i>tip lesion</i>	3 meses	10/1	02	Não	02	Não	Leve	Não	Não	Negativo	> 50%	Não	Não	G0/G0
4	Dependente de diálise	Síndrome e nefrótica +IRA	SC/NTA	3 meses	24/7	04	04	Não	Não	Mod	Sim	Leve	IgM+ C3	> 90%	Não	Não	G1/G1
5	SCR:2,4mg/dL	Síndrome e nefrótica + IRA em DRC	SC/NTA	2 meses	9/1	Não	01	Não	Não	Leve	Sim	Não	IgM+ C3	Raro	Não	Não	G1/G2
6	SCR:5,2mg/dL	Proteinúria + IRA	GESF	2 meses	7/6	1	Não	Não	Não	Grave	Sim	Mod	N/A	N/A	N/A	N/A	G1/G1

Fonte: Elaboração própria.

Apolipoproteína L1, APOL; aterosclerose, Aterose; crescentes; C; doença renal crônica, DRC; injúria renal aguda, IRA; fibrose intersticial e atrofia tubular, FIAT; inclusões tubuloreticulares endoteliais, ITR; fusão de processo podocitário, FPP; Glomeruloesclerose segmentar focal, GESF; glomeruloesclerose nodular diabética, GND; imunofluorescência, hemodiálise, HD; IMF; microangiopatia trombótica, MAT; necrose tubular aguda, NTA; creatinina sérica, SCR; esclerose segmentar, SS; esclerose colapsante, SC; trombos, T; Total G/GS, glomérulo (Total/Globalmente esclerosado).

Quanto à pesquisa genética de VAR, o caso 1 apresentou variante de baixo risco genético associado a padrão fenotípico IRA-COVID-19 de MAT e podocitopatia sobreposta à glomeruloesclerose nodular difusa. Nesse caso, o paciente tornou-se DRC dialítico. O genótipo do caso 2 foi de alto risco com padrão fenotípico de NTA e FIAT moderada. Ele evoluiu com melhora progressiva da função renal, sendo suspensa a TRS.

Ambos os pacientes com padrão de GC (caso 4 e 5) tinham VAR. Eles foram tratados com corticoterapia e medidas de suporte. Receberam prednisona 1 mg/kg/dia por oito semanas com subsequente redução gradual da dose. O paciente 4 atingiu remissão completa da proteinúria (< 300 mg/dia) e recuperação da função renal com suspensão da TRS. O paciente 5, que apresentava IRA sobreposta à DRC, obteve remissão parcial da proteinúria (>300 mg e <3,5 g/dia) e redução da SCR maior que 50% da SCR basal após quatro meses de tratamento.

Os demais pacientes com GESF (3 e 6) foram tratados apenas com medidas de suporte. No caso 3, com GESF *tip lesion*, não foi evidenciado VAR. Ele alcançou remissão completa da síndrome nefrótica após o início do tratamento com IECA, não sendo necessário imunossupressão. O caso 6, caracterizado por extensa glomeruloesclerose, também apresentou VAR. Não houve indicação de terapia imunossupressora até o sexto mês de seguimento com remissão parcial da proteinúria com uso BRA. A SCR atingiu redução superior à 50% da basal. Quatro pacientes não toleraram o tratamento com BRA/IECA combinado com espironolactona devido à hipercalemia ou hipotensão.

Após 01 ano de seguimento, a mediana da SCR reduziu para 1,6 (1,6-2) mg/dL e a mediana da proteinúria/24 horas reduziu para 580 (118-1886) mg/24horas (Tabela 6).

**Tabela 6.** Seguimento ambulatorial e desfecho renal ambulatorial

Caso	TS	Medidas de suporte	Corticoide	Vitamina D ng/ml	Última albumina g/dL	Última SCR (mg/dL)	Última Proteinúria	Desfecho
1	16 M	Diálise peritoneal	Não	35.67	N/A	16,1	N/A	DRCT
2	18 M	Losartana 100 mg/dia e colecalfiferol	Não	6.98	4,4	1.6	580 mg/24 h	DRC/Remissão parcial
3	10 M	Enalapril 40 mg/dia, estatina, colecalfiferol	Não	7.4	5.0	1.2	118 mg/24 h	Remissão completa
4	18 M	Losartana 100 mg/dia, estatina, colecalfiferol	Pred 1 mg/kg/dia por 2 M	27	4.6	2.0	105 mg/24 h	DRC/Remissão completa
5	7 M	Losartana 100 mg/dia, estatina, espironolactona, colecalfiferol	Pred 1 mg/kg/dia por 2 M	22.52	4.1	1.6	1970 mg/24 h	DRC/Remissão parcial
6	6 M	Losartana 50 mg/dia, estatina	Não	30.51	4,1	2.5	1886 mg/24 h	DRC/Remissão parcial

Fonte: Elaboração própria.

Creatinina sérica, SCR; doença renal crônica, DRC; doença renal crônico terminal, DRCT; meses, M; não se aplica, N/A; prednisona, Pred; tempo de seguimento ambulatorial após biópsia renal, TS.

## 5 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, a incidência de IRA-COVID-19 em pacientes com a forma grave ou crítica da infecção foi de 76%. Tornou-se necessária a instituição de TRS em 56% dos pacientes. A mortalidade geral no vigésimo oitavo dia foi de 63%, enquanto no desfecho hospitalar foi de 67% e, após um ano, de 75%. A taxa de sobrevida em um ano nos pacientes com IRA-COVID-19 foi de 12,8 % e entre os pacientes submetidos a TRS foi de 10,5%, enquanto a sobrevida em um ano dos pacientes sem IRA foi de 66,7 %. A mortalidade relacionada à IRA-COVID-19 no nosso estudo foi inferior à mortalidade relacionada à IRA na MERS e na SARS assim como documentado em outros trabalhos (14, 48). A nossa incidência de IRA-COVID-19, no entanto, foi maior que a descrita em outras séries de pacientes com infecção por COVID-19 nas formas grave e críticas (5, 10, 48, 49).

A nossa coorte de pacientes com doença grave ou crítica da COVID-19 apresentou maior prevalência de indivíduos pardos/pretos (58%) com 58% de hipertensos, 39% de obesos, 35% de diabéticos e 33 % de doentes renais crônicos. A mediana de idade foi 62 (48-74) anos com 57% de homens na amostra. Esses dados estão de acordo com literatura que mostra maior risco de doença grave em indivíduos com idade superior a 60 anos, afrodescendentes e portadores de doença cardiovascular, diabetes e obesidade (2). A mediana SAPS3 da amostra geral foi 66 (56-78). É descrito que pacientes admitidos com escore SAPS3 superior a 57 possuem maiores taxas de mortalidade intra-hospitalar (39). As mortalidades gerais na UTI no 28º dia de 66% e no desfecho hospitalar de 67% descritas no nosso estudo foram superiores à mortalidade brasileira identificada no estudo Ranzani et al. de 59%. No entanto, é importante destacar que eles relataram mortalidade de 80% nos pacientes submetidos à VM e na nossa amostra 88% utilizaram VM ao longo da internação. (6)

A SCR admissional e a necessidade de VM foram associadas de forma independente à IRA. Na análise multivariada para necessidade de TRS, a única variável associada de forma independente à necessidade de TRS foi a SCR admissional.

Na literatura, a VM é correlacionada ao risco de IRA no contexto da infecção por COVID-19. Doher et al. descreveram a VM como fator independente para IRA-COVID-19, sendo a sua incidência estimada em 80% entre os pacientes em VM (50). Hirsh et al, por sua vez, relataram risco oito vezes maior de ocorrência de IRA-COVID-19 em pacientes submetidos à VM (5). Apesar de o objetivo do nosso estudo não ser a definição da fisiopatologia dessa associação, os mecanismos de biotrauma, a alteração de hemodinâmica renal, de estresse

oxidativo e de desregulação neuro-humoral podem estar envolvidos na fisiopatogenia da IRA nesses doentes (16).

A SCR admissional elevada foi associada também ao desfecho de IRA e à necessidade de TRS. Em contrapartida, a SCR basal não foi associada à necessidade de TRS em nossa amostra, como descrito em outros estudos (50). A análise dessa variável como fator de risco pode ser questionável por ser um dos critérios definidores de IRA. Ela pode representar mais um efeito do que, necessariamente, uma causa para a ocorrência de IRA. Um estudo chinês associou o intervalo de tempo 10 (7-13) dias entre o sintoma inicial e a admissão na UTI ao grupo de pior desfecho hospitalar (51). Na nossa amostra, a mediana de tempo entre o sintoma inicial e a admissão na UTI foi 11 (6,25- 14) dias. Intervalo maior que o nacional de 10 (7-13) dias relatado por Ranzani et al. (6). Esse dado é um sinal indireto de que pacientes graves foram admitidos tardiamente na UTI.

A incidência de IRA-COVID-19 em nosso estudo foi superior à descrita na literatura (5, 8-10). Coorte retrospectiva norte-americana composta por 9.657 pacientes hospitalizados por COVID-19 detectou incidência de IRA-COVID-19 de 33,3% com indicação de TRS em 6,6% dos casos (52). Estudo brasileiro, que analisou coorte de 207 pacientes com COVID-19 admitidos em UTI, identificou incidência de IRA-COVID-19 de 50,1% com necessidade de TRS em 2,89% dos casos (50).

No grupo IRA da nossa amostra, 66% (n=52) dos pacientes foram classificados como IRA KDIGO 3D contra 33% (n=26) nas categorias de IRA KDIGO 1-3. Em outras coortes, essa proporção é invertida com predomínio de pacientes com IRA KDIGO 1-3. Nesses estudos, a proporção de pacientes com IRA KDIGO 1-3 oscilou entre 67% e 83,4% (50, 52, 53). Esses dados demonstram maior gravidade dos pacientes da nossa coorte.

A análise da coorte ambulatorial dos pacientes com IRA-COVID-19 submetidos à biópsia renal mostrou desfechos favoráveis durante o seguimento ao longo prazo. Os principais padrões fenotípicos de IRA-COVID-19 encontrados foram a podocitopatia, a NTA e a MAT. Apesar da gravidade dos achados patológicos, da maior prevalência de VARs presente em 66% da amostra e da mediana da SCR admissional 3,9 (6,4-2,5) mg/dL, dois pacientes tiveram a diálise suspensa. A mediana da SCR após 01 ano de acompanhamento reduziu para 1,6 (1,6-2) mg/dL e a mediana da proteinúria/24 horas reduziu de 3229 (4754 a 1938) mg/24h para 580 (118-1886) mg/24horas. Isso mostra que o referenciamento de pacientes com IRA-COVID-19 para centros especializados pode ajudar no diagnóstico de glomerulopatias associadas à IRA e a instituição de tratamentos mais assertivos de forma mais precoce.

A fisiopatologia da IRA-COVID-19 não é compreendida completamente. Uma das teorias seria o efeito citopático do SARS-CoV2 nas células renais. Após internalização viral por meio da ligação da proteína S aos receptores ECA2 e TMPRSS2 presentes na borda em escova do túbulo contorcido proximal e dos podócitos, ocorreria a ativação de receptores da angiotensina II (AT1). Essa via desencadearia vasoconstrição, estresse oxidativo, fibrose e aumento da replicação viral no tecido renal(12, 13). No entanto, tanto dados da literatura como os da nossa amostra falharam em detectar partículas virais em estudos de ME e imunohistoquímica de tecido renal. Outro aspecto contrário à teoria do efeito citopático direto é a falta de evidência sobre os benefícios da terapia antiviral específica no tratamento da GC relacionada à COVID-19, como é descrito nos casos de GC secundária a infecções por HIV e parvovírus B19 (32). Dessa forma não há evidências robustas do efeito citopático na fisiopatologia da IRA-COVID-19 na literatura (32, 54, 55).

Na nossa amostra, os pacientes apresentaram altos níveis de marcadores inflamatórios e baixos níveis de albumina durante a fase ativa da infecção por COVID-19. Sabe-se que a produção hepática das proteínas de fase aguda e a supressão hepática da síntese de albumina são decorrentes da liberação de interleucina-6 e de outras citocinas por macrófagos e monócitos em estados inflamatórios (56). Esses dados laboratoriais podem estar correlacionados com a intensidade do processo inflamatório durante a infecção ativa por COVID-19 nesses doentes.

Em tal contexto, a tempestade de citocinas exerce papel-chave na fisiopatologia das formas graves e críticas da infecção por COVID-19. A ativação dos receptores de ECA2 no trato respiratório e a consequente replicação viral nas células pulmonares desencadeiam apoptose das células epiteliais e endoteliais, piroptose dos linfócitos e macrófagos, aumento da permeabilidade capilar e ativação da cascata inflamatória. As células apresentadoras de antígenos ativam linfócitos B, linfócitos TCD8 e a liberação das citocinas inflamatórias. Neste cenário, a interleucina 6 ativa a produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células endoteliais renais. Assim, ocorre disfunção da microcirculação renal com aumento da permeabilidade capilar e instituição de estados pró-trombóticos (12). Na análise patológica da nossa amostra, identificamos lesões de NTA e MAT que corroboram essa teoria.

A proteinúria e a hematúria são preditores de IRA em indivíduos com doença grave ou crítica da COVID-19. Elas têm caráter transitório, desaparecendo após a média de 12 dias de seguimento (57-59). Nos pacientes biopsiados, todos apresentaram alterações urinárias persistentes.

O estudo genético da amostra dos pacientes biopsiados mostrou maior prevalência de VARs (4/6). Foi observado padrões fenotípicos compatíveis com nefropatia relacionada a APOL1 com lesões de GESF, NTA, GC, dilatação tubular microcística, FIAT e aterosclerose nos pacientes com genótipos APOL1 de alto risco. A mediana de idade detectada entre eles foi inferior ao descrito em outras séries de casos de IRA-COVID-19 (18, 23, 60). Esse dado vai ao encontro à literatura que associa as VARs ao surgimento precoce da doença renal em adultos jovens (31). No seguimento ao longo prazo, um deles atingiu remissão completa e os outros três tiveram remissão parcial. Estudos evidenciaram que gatilhos inflamatórios podem causar superexpressão das VARs. Isso comprometeria a respiração mitocondrial e a integridade lisossomal, resultando em lesão podocitária (26, 61, 62). Neste contexto, a infecção pelo COVID-19 e o estado inflamatório podem exercer a função de gatilho para ativação da VARs.

Um paciente evoluiu com a forma crítica da COVID-19 com padrão histológico de MAT, podocitopatia e glomeruloesclerose diabética extensa. Apesar de o paciente autoidentificar-se como branco, ele possuía um alelo com polimorfismo (G1/G0) sem ascendência africana reconhecida. Os estudos não associam a presença de alelo único à IRA. Dessa forma, outras explicações são necessárias para elucidar a fisiopatologia da IRA na COVID-19. O estado de hipercoagulabilidade induzido pelas tempestades de citocinas e distúrbios da imunidade inata com ativação da cascata de complemento poderiam explicar a lesão vascular e a MAT(12). A podocitopatia, nesse caso, poderia ser secundária à glomeruloesclerose diabética e à MAT.

Dados dos Estados Unidos sugerem que minorias étnicas/raciais estavam mais susceptíveis a maiores taxas de infecção e hospitalização por COVID-19. Os fatores que podem ter colaborado para essas taxas foram a maior exposição dessa população ao contágio pela COVID-19, a desigualdade socioeconômica e a dificuldade de acesso ao sistema de saúde (2). Os estudos que associaram as VARs presentes na população afro-americana à IRA-COVID-19 trouxeram mais uma variável para o complexo contexto da fisiopatogenia da COVID-19 (26). O Brasil é país de dimensões continentais com natureza multirracial. O estudo desse perfil de polimorfismos da APOL1 na população brasileira é importante para compreender o papel dessas variantes no contexto socioeconômico do Brasil. O entendimento desses aspectos pode contribuir ao delineamento de estratégias para o diagnóstico e manejo clínico que contemplem as particularidades da população brasileira.

Além disso, a COVID-19 é doença recém-descoberta e sua história natural está em constante modificação após a introdução da vacinação em âmbito global. Segundo estudo, cada aumento de 10% na cobertura vacinal trouxe redução da mortalidade em 7,6% (63).

Dessa forma, o estudo da IRA-COVID-19 em diferentes populações antes do advento da vacinação pode aprimorar o conhecimento sobre a história natural da doença e contribuir para o desenvolvimento de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais assertivas. A maioria dos estudos demográficos populacionais sobre a prevalência de variantes de APOL1 são dos Estados Unidos. Existem lacunas nos estudos de ancestralidade sobre prevalência de VAR e sobre a penetrância da doença em outros países com populações de ascendência africana. Nesse cenário, o Brasil é um país multirracial marcado por forte ancestralidade africana de origem na África Centro-Occidental.

Outro aspecto relevante no nosso estudo foi o registro do panorama enfrentado pelos serviços públicos durante período crítico da pandemia de COVID-19, com necessidade crescente e acelerada de procedimentos de altos custos e complexidade. Nesse contexto, nosso estudo, mostrou alta incidência de IRA e alta demanda por suporte dialítico e por ventilação mecânica, associadas a baixas taxas de sobrevida ao longo prazo. Fatos como perfil de gravidade dos pacientes admitidos, internação tardia na UTI, escassez de profissionais treinados para atendimento de pacientes críticos, indisponibilidade de terapias avançadas de suporte de vida (ECMO e terapias contínuas) podem ter contribuído para essas taxas.

A compreensão dessas particularidades é importante para o planejamento de políticas de saúde pública que visem ao atendimento integral de pacientes graves. O desenvolvimento de linhas de cuidados direcionadas ao doente em estado crítico é crucial, considerando o potencial risco de novas epidemias.

O nosso estudo apresentou limitações. A principal delas foi o tamanho da amostra. Alguns fatores de risco, sabidamente relacionados à gravidade da infecção de COVID-19, não obtiveram significância estatística. Em virtude do tamanho da amostra, não podemos afirmar a ausência dessas associações. Outro fator limitante foi a natureza observacional do estudo. A falta de padronização nos registros dos pacientes no prontuário eletrônico pode ter colaborado para a perda de dados importantes à análise.

A principal força do nosso estudo foi a avaliação longitudinal dos participantes, que permitiu o registro de desfechos ao longo prazo em pacientes com doença grave ou crítica da COVID-19. A maioria dos estudos de IRA-COVID-19 descrevem desfechos até 60 dias de alta

hospitalar. Estudos de longo prazo são importantes para registrar os efeitos da infecção da COVID-19, como no caso da síndrome pós-covid. Ela está relacionada à intensidade do estado inflamatório durante a infecção aguda e apresenta elevada morbidade (64). Outro aspecto relevante foi o seguimento antes do advento da vacinação global, contribuindo para o estudo da história natural da doença. Por fim, a pesquisa de VARs e a análise histopatológica em pacientes com IRA-COVID-19 reforçaram a teoria fisiopatológica que associa as VARs com padrão histológico de podocitopatia e IRA em pacientes infectados por SARS-CoV2.

## **6 CONCLUSÃO**

A COVID-19 foi responsável por uma das piores pandemias da história humana. Nosso estudo identificou baixa taxa de sobrevida relacionada à IRA-COVID-19 e à necessidade de TRS nos pacientes hospitalizados com forma grave ou crítica da doença.

A taxa de sobrevida mostrou-se consideravelmente superior no grupo sem IRA. A VM foi associada de forma independente à ocorrência de IRA. A gravidade dos pacientes admitidos e a transferência tardia desses doentes para UTI podem ter contribuído para os piores desfechos encontrados em nossa amostra.

Relatamos, ainda, maior prevalência do genótipo de alto risco da APOL-1 entre pacientes com IRA-COVID-19 submetidos à biópsia. O achado morfológico mais frequente na nossa amostra foi a podocitopatia, seguido pela necrose tubular aguda. As principais podocitopatias foram glomerulopatia colapsante e glomeruloesclerose segmentar e focal. A maioria dos pacientes biopsiados apresentou desfecho renal favorável com suspensão de TRS e remissão completa ou parcial da proteinúria no seguimento ao longo prazo.

## REFERÊNCIAS

1. Organization WH. Novel coronavirus-China. 12 January 2020. URL: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> Accessed. 2020;7.
2. (US) NIOH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. May 31. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2022.
3. COVID-19. Painel coronavírus [Internet]. 2022. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>.
4. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020;69(15):458-64.
5. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*. 2020;98(1):209-18.
6. Ranzani OT, Bastos LS, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(4):407-18.
7. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(3):141-54.
8. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061.
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
10. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, et al. AKI in hospitalized patients with and without COVID-19: a comparison study. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(9):2145-57.
11. Inoue Y, Tanaka N, Tanaka Y, Inoue S, Morita K, Zhuang M, et al. Clathrin-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus into target cells expressing ACE2 with the cytoplasmic tail deleted. *Journal of virology*. 2007;81(16):8722-9.
12. Ahmadian E, Hosseiniyan Khatibi SM, Razi Soofiyani S, Abediazar S, Shoja MM, Ardalan M, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Reviews in medical virology*. 2021;31(3):e2176.
13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*. 2020;181(2):271-80. e8.
14. Zhou S, Xu J, Xue C, Yang B, Mao Z, Ong AC. Coronavirus-associated kidney outcomes in COVID-19, SARS, and MERS: a meta-analysis and systematic review. *Renal failure*. 2021;43(1):1-15.

15. Domenech P, Perez T, Saldarini A, Uad P, Musso CG. Kidney–lung pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance. *International urology and nephrology*. 2017;49(7):1211-5.
16. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung–kidney cross-talk in the critically ill patient. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(4):402-14.
17. Liu KD, Matthay MA. Advances in critical care for the nephrologist: acute lung injury/ARDS. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(2):578-86.
18. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney international*. 2020;98(1):219-27.
19. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(6):590-2.
20. Chueh T-I, Zheng C-M, Hou Y-C, Lu K-C. Novel evidence of acute kidney injury in COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(11):3547.
21. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, et al. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(9):1959-68.
22. Ng JH, Bijol V, Sparks MA, Sise ME, Izzedine H, Jhaveri KD. Pathophysiology and pathology of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2020;27(5):365-76.
23. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19–associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(9):1948-58.
24. Nimkar A, Naaraayan A, Hasan A, Pant S, Durdevic M, Suarez CN, et al. Incidence and risk factors for acute kidney injury and its effect on mortality in patients hospitalized from Covid-19. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2020;4(6):687-95.
25. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;32(1):151-60.
26. Hung AM, Shah SC, Bick AG, Yu Z, Chen H-C, Hunt CM, et al. APOL1 risk variants, acute kidney injury, and death in participants with African ancestry hospitalized with COVID-19 from the Million Veteran Program. *JAMA Internal Medicine*. 2022.
27. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA, Pate BA. Racial differences in the incidence of treatment for end-stage renal disease. *New England Journal of Medicine*. 1982;306(21):1276-9.
28. Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, Lecordier L, Uzureau P, Freedman BI, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science*. 2010;329(5993):841-5.
29. Tzur S, Rosset S, Shemer R, Yudkovsky G, Selig S, Tarekegn A, et al. Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. *Human genetics*. 2010;128(3):345-50.

30. Freedman BI, Limou S, Ma L, Kopp JB. APOL1-associated nephropathy: a key contributor to racial disparities in CKD. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;72(5):S8-S16.
31. Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 Nephropathy: From Genetics to Clinical Applications. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;16(2):294-303.
32. Kudose S, Santoriello D, Bomback AS, Sekulic M, Batal I, Stokes MB, et al. Longitudinal Outcomes of COVID-19–Associated Collapsing Glomerulopathy and Other Podocytopathies. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;32(11):2958-69.
33. de OLIVEIRA MIC. Quem eram os " negros da Guiné? A origem dos africanos na Bahia. *Afro-Ásia*. 1997(19-20).
34. Severinghaus JW. Simple, accurate equations for human blood O<sub>2</sub> dissociation computations. *Journal of Applied Physiology*. 1979;46(3):599-602.
35. Metnitz PGH, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: Objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Medicine*. 2005;31(10):1336-44.
36. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Medicine*. 2005;31(10):1345-55.
37. Moralez GM, Rabello LSCF, Lisboa TC, Lima MDFA, Hatum RM, De Marco FVC, et al. External validation of SAPS 3 and MPM0-III scores in 48,816 patients from 72 Brazilian ICUs. *Annals of Intensive Care*. 2017;7(1).
38. Metnitz PGH, Moreno RP, Fellingner T, Posch M, Zajic P. Evaluation and calibration of SAPS 3 in patients with COVID-19 admitted to intensive care units. *Intensive Care Medicine*. 2021;47(8):910-2.
39. Silva Junior JM, Malbouisson LMS, Nuevo HL, Barbosa LGT, Marubayashi LY, Teixeira IC, et al. Aplicabilidade do escore fisiológico agudo simplificado (SAPS 3) em hospitais brasileiros. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2010;60(1):20-31.
40. Taniguchi LU, Siqueira EMP. Comparison of SAPS 3 performance in patients with and without solid tumor admitted to an intensive care unit in Brazil: a retrospective cohort study. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 2020;32(4).
41. Ferreira FL. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754.
42. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*. 1996;22(7):707-10.
43. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice*. 2012;120(4):c179-c84.
44. Siew ED, Ikizler TA, Matheny ME, Shi Y, Schildcrout JS, Danciu I, et al. Estimating baseline kidney function in hospitalized patients with impaired kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(5):712-9.
45. Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, et al. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class

- in patients with acute kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(9):2739-44.
46. Gaudry S, Hajage D, Martin-Lefevre L, Louis G, Moschietto S, Titeca-Beauport D, et al. The Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury 2 (AKIKI2): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):1-10.
47. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, Chawla LS, Parikh CR, Thakar CV, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(5):649-72.
48. Cau A, Cheng MP, Lee T, Levin A, Lee TC, Vinh DC, et al. Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy in COVID-19 Versus Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease*. 2021;8:205435812110521.
49. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney International*. 2005;67(2):698-705.
50. Doherty MP, De Carvalho FRT, Scherer PF, Matsui TN, Ammirati AL, Da Silva BC, et al. Acute kidney injury and renal replacement therapy in critically ill COVID-19 patients: risk factors and outcomes: a single-center experience in Brazil. *Blood purification*. 2021;50(4-5):520-30.
51. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *bmj*. 2020;368.
52. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, et al. Outcomes among patients hospitalized with COVID-19 and acute kidney injury. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;77(2):204-15. e1.
53. Biccari BM, Gopalan PD, Miller M, Michell WL, Thomson D, Ademuyiwa A, et al. Patient care and clinical outcomes for patients with COVID-19 infection admitted to African high-care or intensive care units (ACCCOS): a multicentre, prospective, observational cohort study. *The Lancet*. 2021;397(10288):1885-94.
54. Roy S, Kunaparaju S, Koduri NM, Sangani V, Pokal M, Konala VM, et al. COVID-19 and APOL-1 High-Risk Genotype-Associated Collapsing Glomerulonephritis. *Case Reports in Nephrology*. 2021;2021:1-5.
55. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D, et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney International*. 2020;98(1):228-31.
56. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1987;84(20):7251-5.
57. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney international*. 2020;97(5):829-38.
58. Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID-19 and the kidney: from epidemiology to clinical practice. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(8):2506.

59. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *Jama*. 2020;323(20):2052-9.
60. Nasr SH, Alexander MP, Cornell LD, Herrera LH, Fidler ME, Said SM, et al. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19, kidney injury, and proteinuria. *American Journal of Kidney Diseases*. 2021;77(3):465-8.
61. Granado D, Müller D, Krausel V, Kruzel-Davila E, Schuberth C, Eschborn M, et al. Intracellular APOL1 Risk Variants Cause Cytotoxicity Accompanied by Energy Depletion. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(11):3227-38.
62. Lan X, Jhaveri A, Cheng K, Wen H, Saleem MA, Mathieson PW, et al. APOL1 risk variants enhance podocyte necrosis through compromising lysosomal membrane permeability. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2014;307(3):F326-F36.
63. Liang L-L, Kuo H-S, Ho HJ, Wu C-Y. COVID-19 vaccinations are associated with reduced fatality rates: Evidence from cross-county quasi-experiments. *Journal of Global Health*. 2021;11: 05019.
64. Organization WH. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1)

# ANEXOS

## ANEXO 1 TERMO DE LIVRE CONSENTIMENTO INFORMADO



—

“

”

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



- 
-



---

- 
- 
- 
- 

---

---

- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

---

---

---

---





---

---

---

---

---





\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



# ANEXO 2 COMPROVANTE DE APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA MÉDICA

05/09/2022 08:45

Plataforma Brasil

Portal do Governo Brasileiro



FLAVIA LARA BARCELOS - V3.2.51

Sua sessão expira em: 38min 28

Você está em: Público > Buscar Pesquisas Aprovadas > Detalhar Projeto de Pesquisa

## DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

### - DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título Público: Síndromes respiratórias graves no Distrito Federal  
Pesquisador Responsável: Wlido Navegantes de Araújo  
Contato Público: Wlido Navegantes de Araújo  
Condições de saúde ou problemas estudados:  
Descrições CID - Gerais:  
Descrições CID - Específicas:  
Descrições CID - da Intervenção:  
Data de Aprovação Ética do CEP/CONEP: 28/11/2020



### - DADOS DA INSTITUIÇÃO PROPONENTE

Nome da Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB  
Cidade: BRASÍLIA

### - DADOS DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Comitê de Ética Responsável: 5058 - Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UnB  
Endereço: Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
Telefone: (61)31071-7170  
E-mail: cepfm@unb.br

### - CENTRO(S) PARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

### - CENTRO(S) COPARTICIPANTE(S) DO PROJETO DE PESQUISA

Nome: Hospital Regional da Asa Norte - HIRAN  
Cidade: BRASÍLIA

[Voltar](#)

Suporte a sistemas: 136 - opção 8  
e-mail: suporte.sistemas@datasus.gov.br  
Fale conosco: <http://datasus.saude.gov.br/fale-conosco>