

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Juliana Alves Manhães de Andrade

**Injúria renal aguda em pacientes
com formas graves de COVID-19
em um centro terciário:
sobrevida renal e mortalidade a
curto e longo prazo**

UFCSPA

**Porto Alegre
2025**

**Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre**

Juliana Alves Manhães de Andrade

**Injúria renal aguda em pacientes
com formas graves de Covid-19
em um centro terciário:
sobrevida renal e mortalidade a
curto e longo prazo**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor

Orientadora: Dra. Elizete Keitel

**Porto Alegre
2025**

Catálogo na Publicação

Andrade, Juliana Alves Manhães de

Injúria renal aguda em pacientes com formas graves de COVID-19 em um centro terciário: sobrevida renal e mortalidade a curto e longo prazo / Juliana Alves Manhães de Andrade. -- 2025.

77 p. : graf., tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2025.

Orientador(a): Elizete Keitel ; coorientador(a): Gisele Meinerz.

1. COVID-19. 2. Injúria renal aguda. I. Título.

ODD: Saúde e bem estar

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos

A Deus, inspiração e sentido de todas as coisas.

À minha família, pelo apoio incondicional e por me incentivar a ir adiante na busca pelo conhecimento e pelo aprimoramento profissional.

À minha orientadora Elizete Keitel, pela disponibilidade, incentivo e por ser inspiração como ser humano e como profissional.

Aos meus colegas de trabalho, especialmente à Dra Gisele Meinerz, que, além de um ombro amigo, está sempre disponível para ajudar nas questões tecnológicas, tendo sido imprescindível para que esse trabalho fosse concluído.

Aos pacientes, eternos instrumentos para o nosso aprendizado, que merecem todo o respeito e dedicação, pilares do bom exercício da nossa profissão.

Resumo da Dissertação

Introdução: A injúria renal aguda (IRA) no contexto da COVID-19 associa-se a piores desfechos clínicos e renais, com dados limitados de longo prazo.

Objetivo: Avaliar pacientes críticos com COVID-19 e IRA com necessidade de consultoria nefrológica (IRA-CN) em hospital terciário.

Métodos: Coorte prospectiva de centro único de pacientes adultos críticos com COVID-19 com IRA-CN de 01/05/2020 a 30/04/2021. Avaliou-se terapia renal substitutiva (TRS), recuperação da função renal e óbito em 90 dias e 1 ano.

Resultados: Incluímos 360 pacientes, 60,6% homens, idade mediana de 66,0 (57,0-72,0) anos, 38,1% com diabetes, 68,6% com hipertensão arterial. Detectamos estágios 1, 2 e 3 de IRA em 3,6%, 5,6% e 90,8% dos pacientes, respectivamente. TRS foi indicada em 90% dos pacientes. No acompanhamento de 90 dias, 88,1% dos indivíduos morreram e 10,0% haviam recuperado a função renal. Sexo feminino ($p = 0,047$), idade avançada ($p = 0,047$), IRA estágio 3 ($p = 0,005$), necessidade de TRS ($p < 0,0001$), ventilação mecânica ($p < 0,0001$) e infecção bacteriana sobreposta ($p < 0,0001$) foram significativamente associados a óbito em 90 dias. Em um ano, a mortalidade foi 89,3%. Entre os sobreviventes, 72% dos pacientes recuperaram função renal, embora com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) significativamente menor em relação aos valores basais ($85,5 \pm 23,6$ vs. $65,9 \pm 24,8$ ml/min; $p = 0,003$).

Conclusão: Pacientes críticos com COVID-19 com IRA-CN apresentaram alta frequência de IRA estágio 3 e necessidade de TRS, com elevada mortalidade em 90 dias. Pacientes sobreviventes apresentaram altas taxas de recuperação

da função renal, com TFGe menor em um ano de acompanhamento comparado aos valores basais.

Palavras-chave: COVID-19; Injúria Renal Aguda; Mortalidade.

ODS: Saúde e bem estar

Abstract

Background: Acute kidney injury (AKI) in the setting of COVID-19 is associated with worse clinical and renal outcomes, with limited long-term data.

Aim of the study: To evaluate critically ill COVID-19 patients with AKI that required nephrologist consultation (NC-AKI) in a tertiary hospital.

Methods: Prospective single-center cohort of critically ill COVID-19 adult patients with NC-AKI from May 1st, 2020, to April 30th, 2021. Kidney replacement therapy (KRT), recovery of kidney function, and death at 90-day and 1-year follow-up were evaluated.

Results: 360 patients were included, 60.6% were male, median age was 66.0 (57.0-72.0) years, 38.1% had diabetes, and 68.6% had hypertension. AKI stages 1, 2, and 3 were detected in 3.6%, 5.6%, and 90.8% of patients, respectively. KRT was indicated in 90% of patients. At the 90-day follow-up, 88.1% of patients died and 10.0% had recovered kidney function. Female gender ($p = 0.047$), older age ($p = 0.047$), AKI stage 3 ($p = 0.005$), requirement of KRT ($p < 0.0001$), mechanical ventilation ($p < 0.0001$), and superimposed bacterial infection ($p < 0.0001$) were significantly associated death within 90 days. At 1 year, mortality was 89.3%. Amongst surviving patients, 72% recovered kidney function, although with significantly lower estimated glomerular filtration rate (eGFR) compared to baseline (85.5 ± 23.6 vs. 65.9 ± 24.8 mL/min, $p = 0.003$).

Conclusion: Critically ill COVID-19 patients with NC-AKI presented a high frequency of AKI stage 3 and KRT requirement, with a high 90-day mortality.

Surviving patients had high rates of recovery of kidney function, with a lower eGFR at one-year follow-up compared to baseline.

Keywords: COVID-19; Acute Kidney Injury; Mortality.

SDG: Good Health and well-being

Lista de abreviaturas

APOL 1: Apolipoproteína 1

CDC: Centro de controle e prevenção de doenças

COVAN: Nefropatia associada ao COVID-19

COVID-19: Doença do coronavírus 19

CPK: Creatinofosfoquinase

DAMPs: Padrões moleculares associados a danos

DHL: Desidrogenase láctica

DM: Diabetes mellitus

DRC: Doença renal crônica

ECA2: Enzima conversora da angiotensina 2

GESF: Glomeruloesclerose segmentar e focal

HAS: Hipertensão arterial sistêmica

HCV: Vírus da hepatite C

HIV: Vírus da imunodeficiência humana

IL-6: Interleucina 6

IRA: Injúria renal aguda

MERS: Síndrome Respiratória do Oriente Médio

NTA: Necrose tubular aguda

OMS: Organização Mundial da Saúde

PEEP: Pressão expiratória final positiva

RNA: Ácido ribonucleico

RT-PCR: teste de reação em cadeia e tempo real

SARS-COV: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave

SARS-CoV2: Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2

SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave

TFGe: Taxa de filtração glomerular estimada

TMPRSS2: Protease transmembrana serina 2

TNF-alfa: Fator de necrose tumoral alfa

TRS: Terapia renal substitutiva

UTI: Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1. REFERENCIAL TEÓRICO	11
1. Introdução.....	11
1.1. COVID-19	11
1.1.1 Virologia.....	12
1.1.2 Resposta immune após infecção	13
1.1.3 Mecanismos de evolução	14
1.1.4 Manifestações clínicas	17
1.1.5 Infecções graves por COVID-19	20
1.1.6 Fatores de risco para infecções graves por COVID-19	22
1.1.7 Epidemiologia da infecção grave.....	25
1.1.8 Mortalidade por COVID-19	26
2. Acometimento renal na infecção por COVID-19.....	28
2.1 Introdução.....	28
2.2 Etiologia, aspectos histopatológicos e fisiopatológicos.....	29
2.3 Apresentação Clínica, Epidemiologia e Fatores de Risco.....	34
2.4 Desfechos renais a longo prazo.....	36
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
3. OBJETIVOS	57
4. ARTIGO CIENTÍFICO REDIGIDO EM INGLÊS	58
5. CONCLUSÕES	70
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	71
7. ANEXOS	72
7.1. Parecer do Comitê de Ética da UFCSPA.....	

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1. Introdução

1.1 - COVID-19

A doença do coronavírus 19 (COVID-19), infecção respiratória causada pelo novo coronavírus, conhecido como SARS-CoV2 (Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2), foi declarada pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020. A alta taxa de infectividade do vírus se deve às vias de contaminação e às suas características biológicas. A infecção causa sintomas leves a moderados na maioria dos casos, sendo os mais comuns: febre, tosse seca, fadiga e mialgia. Entretanto, alguns pacientes desenvolvem quadros clínicos mais complexos, com complicações graves e sintomas típicos de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)^{1,2}.

Os sintomas mais graves ocorrem com maior frequência e maior impacto em idosos e em pacientes portadores de alguma forma de imunodeficiência e/ou determinadas comorbidades, particularmente cardiopatias, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM). O receptor celular para entrada do SARS-CoV2 na célula hospedeira é a enzima conversora da angiotensina II (ECA2), presente em diversos tipos celulares, de modo que a infecção pode apresentar efeitos também em outros órgãos.

O acometimento renal é frequente, especialmente nos pacientes que necessitam de terapia intensiva e ventilação mecânica³⁻⁵.

Antes do surgimento do SARS-CoV2, os coronavírus eram agentes infecciosos bem conhecidos por infectar muitas espécies, incluindo humanos. Dois coronavírus patogênicos já haviam causado doenças graves em humanos: o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), que circulou de 2002 a 2004 após um evento de disseminação a partir de um hospedeiro animal⁶ e o outro responsável pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), que surgiu em 2012 e causa infecção contínua associada a repetidos eventos de disseminação a partir de camelos e ocasionalmente transmissão entre humanos^{7,8}.

Antes da OMS declarar o fim da emergência de saúde global da COVID-19 em maio de 2023, a infecção por SARS-CoV2 já havia resultado em cerca de 15 milhões de mortes somente nos anos 2020 e 2021⁹.

1.1.1 – Virologia

Os coronavírus são vírus de RNA fita simples e envelopados. O SARS-CoV2 é um betacoronavírus. Ele está no mesmo subgênero, mas em um clado diferente do SARS-CoV. O MERS é um betacoronavírus mais distantemente relacionado^{10,11}. Como já mencionado, o principal receptor de entrada da célula hospedeira para SARS-CoV2 é o mesmo do SARS-CoV, a ECA2¹². O SARS-CoV2 se liga à ECA2 por meio do domínio de ligação ao receptor de sua proteína *spike*¹².

Interações enzimáticas adicionais entre o SARS-CoV2 e as células hospedeiras determinam o tropismo celular específico, que evoluiu com o vírus. Especificamente, após a ligação à ECA2, o vírus SARS-CoV2 original e algumas variantes subsequentes (como por exemplo a variante Delta) entram nas células após uma protease do hospedeiro [(mais frequentemente a enzima protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2)] clivar a proteína *spike*, permitindo a fusão subsequente da membrana e a entrada na célula^{13,14}.

Como a TMPRSS2 é expressa em altos níveis nas células epiteliais pulmonares, variantes como a Delta se replicam eficazmente nos pulmões. As variantes da linhagem Ômicron, ao contrário, entram principalmente nas células hospedeiras por uma via diferente envolvendo endocitose dependente de catepsina e usam a via mediada por TMPRSS2 com menos eficiência¹⁵. Assim, essas variantes se replicam de forma mais eficiente nas vias aéreas superiores, onde a expressão de TMPRSS2 é menor do que nos pulmões¹⁶.

1.1.2- Resposta imune após infecção

Anticorpos protetores específicos de SARS-CoV-2 e respostas mediadas por células são induzidas após infecção. Algumas dessas respostas podem ser detectadas por pelo menos um ano após a infecção¹⁷.

Após a infecção com SARS-CoV2, a maioria dos pacientes desenvolve anticorpos séricos detectáveis para o domínio de ligação ao receptor da proteína *spike* viral e atividade neutralizante associada^{18,19}. No entanto, a magnitude da resposta de anticorpos pode estar associada à gravidade da doença e pacientes

com infecção leve podem não desenvolver anticorpos neutralizantes detectáveis^{20,21}. Quando os anticorpos neutralizantes são produzidos, eles geralmente diminuem ao longo de vários meses após a infecção, embora estudos tenham relatado atividade neutralizante detectável até 12 meses^{17,22,23}. Outros estudos também identificaram células B de memória do domínio de ligação ao *spike* e ao receptor que aumentaram ao longo dos poucos meses após a infecção, bem como células plasmáticas específicas para proteína *spike*, sugerindo uma resposta humoral duradoura^{17,23}. Embora anticorpos detectáveis e atividade neutralizante tenham sido associados à proteção contra infecções subsequentes^{24,25}, as respostas mediadas por anticorpos após a infecção com uma variante não fornecem necessariamente proteção forte contra outras variantes.

Estudos também identificaram respostas de células T CD4 e CD8 específicas de SARS-CoV2 em pacientes que se recuperaram de COVID-19 e em indivíduos que receberam a vacinação contra COVID-19, o que sugere o potencial para uma resposta imune de células T duradoura^{23,26}. Tanto as respostas humorais quanto as mediadas por células podem ser atenuadas em pacientes imunossuprimidos²⁷.

1.1.3- Mecanismos de evolução

O SARS-CoV2, como muitos outros vírus de RNA, evoluiu ao longo do tempo por meio de mutações aleatórias, embora sua taxa de mutação intrínseca seja menor do que a de muitos outros vírus de RNA, incluindo vírus da

imunodeficiência adquirida (HIV) e o vírus da hepatite C (HCV) devido a um mecanismo de correção²⁸. O acúmulo rápido de muitas mutações pode ocorrer em indivíduos altamente imunocomprometidos com infecções persistentes ou crônicas por SARS-CoV2²⁸⁻³⁰.

Até por volta de setembro de 2020 havia uma estabilidade notável entre os genomas do vírus SARS-CoV2, pois a população era totalmente suscetível e havia pouca pressão seletiva da imunidade em nível populacional para estimular a evolução viral. Posteriormente, uma série de variantes emergiu que se tornou global ou regionalmente dominante, superando a virulência dos SARS-CoV2 anteriores, com perfis mutacionais que conferiam maior transmissibilidade intrínseca, evasão imunológica ou ambos. A variante Alpha (linhagem B.1.1.7) era aproximadamente 50 a 75% mais transmissível do que os vírus SARS-CoV2 anteriores e se tornou globalmente dominante no final de 2020 até o surgimento da variante Delta^{31,32}. As variantes Beta (linhagem B.1.351) e Gamma (linhagem P.1) tornaram-se regionalmente dominantes no final de 2020 na África do Sul e no Brasil, respectivamente, mas não eram globalmente dominantes³³.

A variante Beta foi notável por sua evasão imunológica: o plasma convalescente e pós-vacinação não foi capaz de neutralizar partículas virais com a proteína *spike* Beta, bem como aquelas com proteína *spike* do tipo selvagem^{34,35}. A variante Gamma incluiu a mesma mutação N501Y encontrada em Alpha, bem como mutações *spike* adicionais associadas ao aumento da transmissibilidade³⁶. Também escapou da resposta imunológica aos vírus SARS-CoV2 anteriores.

A variante Delta surgiu em dezembro de 2020, tornou-se dominante em todo o mundo em meados de 2021 e permaneceu assim até o surgimento da variante

Ômicron^{37,38}. A Delta era mais transmissível do que qualquer uma das variantes anteriores.

A variante Ômicron, com cerca de 50 novas mutações em comparação com o vírus selvagem, incluindo 34 no gene *spike*, foi relatada pela primeira vez em Botsuana e logo depois na África do Sul em novembro de 2021³⁹. Ela se espalhou rapidamente pelo mundo, substituindo todos os vírus SARS-CoV2 circulantes anteriormente dominantes. Posteriormente, as sublinhagens Ômicron surgiram repetidamente e substituíram a sublinhagem predominante anterior. Cada sublinhagem predominante tem alguma vantagem sobre a anterior, seja por aumento da transmissibilidade intrínseca ou aumento da evasão das respostas imunológicas existentes ou ambos⁴⁰.

As sublinhagens Ômicron são mais transmissíveis em comparação com as variantes anteriores do SARS-CoV2. A Ômicron escapa mais eficazmente da imunidade pré-existente do que os vírus SARS-CoV2 anteriores^{41,42}. Elas também escaparam da neutralização por anticorpos monoclonais derivados de indivíduos infectados com vírus SARS-CoV2 anteriores, limitando assim os benefícios profiláticos e terapêuticos de tais intervenções^{41,42}.

Já a imunidade das células T contra diferentes variantes do SARS CoV2, incluindo Omicron, é mais preservada, provavelmente explicando a proteção contra quadros graves para indivíduos com infecção anterior e/ou vacinação⁴³. Ao contrário das respostas anticorpo-mediadas, direcionadas para regiões imunodominantes da proteína *spike* viral e que são propensas a escapar da imunidade humoral, as respostas das células T após a infecção e vacinação são amplas e direcionadas contra epítomos virais conservados. No entanto, as

respostas das células T de variantes cruzadas podem ser atenuadas no contexto de certas condições de imunossupressão⁴⁴.

Dados observacionais de vários estudos sugerem que o risco de doença grave ou morte com infecção por Ômicron é menor do que com variantes anteriores⁴⁵.

1.1.4- Manifestações clínicas

O período de incubação para COVID-19 ocorre geralmente dentro de 14 dias após a exposição, com a maioria dos casos ocorrendo aproximadamente 4 a 5 dias após^{46,47}. O período mediano de incubação para as variantes mais recentes do SARS-CoV-2 parece ser ligeiramente mais curto, com os sintomas aparecendo pela primeira vez em torno de 3 dias^{48,49}.

Entre os pacientes com COVID-19 sintomático, os sintomas respiratórios leves, como congestão nasal e espirros, são os mais comuns⁵⁰. Outros incluem tosse, mialgia, cefaleia, diarreia, odinofagia e anormalidades no olfato ou paladar. A pneumonia é a manifestação grave mais frequente da infecção, caracterizada principalmente por febre, tosse, dispneia e infiltrados bilaterais no exame de imagem do tórax^{1,51,52}.

Não há sintomas ou sinais específicos que possam distinguir com segurança a COVID-19⁵³. Embora os distúrbios do olfato ou paladar fossem mais comuns com a COVID-19 do que com outras infecções respiratórias virais

no início da pandemia⁵⁴, estes sintomas não tem sido considerados epidemiologicamente relevantes^{55,56}.

Embora não observados na maioria dos pacientes, os sintomas gastrointestinais (por exemplo, náusea e diarreia) podem ser a queixa principal referida por alguns^{1,52}.

Uma série de achados dermatológicos pode ocorrer em pacientes com COVID-19. Houve relatos de erupções maculopapulares/morbiliformes, urticariformes e vesiculares, e livedo reticular transitório^{57,58}.

As complicações cardíacas incluem arritmias, lesão miocárdica, insuficiência cardíaca e choque. Trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar são comuns em pacientes com quadros graves de COVID-19, particularmente entre pacientes na unidade de tratamento intensivo (UTI), entre os quais as taxas relatadas variaram de 10 a 40% no início da pandemia. Eventos trombóticos arteriais, incluindo acidente vascular cerebral (mesmo em pacientes com menos de 50 anos de idade sem fatores de risco) e isquemia de membros também foram relatados^{59,60}.

Alguns pacientes com COVID-19 grave apresentam evidências laboratoriais de uma resposta inflamatória exuberante, com febre persistente, marcadores inflamatórios elevados (por exemplo, D-dímero, ferritina) e citocinas pró-inflamatórias elevadas. Essas anormalidades foram associadas a formas críticas e fatais da doença^{61,62}. Embora essas características tenham sido comparadas à síndrome de liberação de citocinas (por exemplo, em resposta à imunoterapia de células T), os níveis de citocinas pró-inflamatórias na COVID-

19 são substancialmente mais baixos do que aqueles observados com a síndrome de liberação de citocinas, bem como na sepse⁶³.

Outras complicações inflamatórias e manifestações mediadas por autoanticorpos foram descritas⁶⁴. A síndrome de Guillain-Barré foi relatada com início de 5 a 10 dias após os sintomas iniciais⁶⁵. Uma síndrome inflamatória multissistêmica com características clínicas semelhantes às da doença de Kawasaki e da síndrome do choque tóxico também foi descrita em crianças com COVID-19⁶⁶.

Infecções secundárias ocorrem na minoria de pacientes com COVID-19^{67,68}. Em uma revisão sistemática de 118 estudos, a taxa de coinfeções bacterianas (identificadas no momento do diagnóstico de COVID-19) foi de 8% e a taxa de superinfecções bacterianas (identificadas durante o tratamento para COVID-19) foi de 20%⁶⁸. *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* e *Acinetobacter sp.* foram os agentes infecciosos mais comumente observados⁶⁸.

Estudos de autópsia observaram RNA do SARS-CoV2 detectável (e, em alguns casos, antígeno) nos rins, fígado, coração, cérebro e sangue, além de amostras do trato respiratório, sugerindo que o vírus pode se disseminar. Não se sabe se os efeitos citopáticos virais diretos nesses tecidos contribuem para as complicações observadas^{69,70}.

O tempo de recuperação da COVID-19 é altamente variável e depende da idade, estado de vacinação e comorbidades pré-existentes, além da gravidade da doença. Uma minoria de pacientes também pode apresentar

sintomas de rebote transitórios dentro de duas semanas do início dos sintomas iniciais, mesmo na ausência de terapia antiviral específica para COVID-19 ^{71,72}.

Espera-se que indivíduos com infecção leve se recuperem relativamente rápido (por exemplo, dentro de duas semanas), enquanto muitos indivíduos com doença grave tem um tempo maior de recuperação (por exemplo, 2 a 3 meses). Os sintomas persistentes mais comuns incluem fadiga, déficit de memória, dispneia, dor torácica, tosse e déficits cognitivos⁷³.

Alguns pacientes que se recuperaram de COVID-19 tem testes de amplificação de ácido nucleico persistentemente ou recorrentemente positivos para SARS-CoV2. Embora a infecção recorrente ou a reinfeção não possam ser definitivamente descartadas nesses cenários, as evidências sugerem que são improváveis⁷⁴.

1.1.5 - Infecções graves por COVID-19

A doença grave ou crítica é caracterizada por saturação de oxigênio menor que 94% em ar ambiente (ao nível do mar), taquipneia e/ou infiltrados pulmonares que afetam mais de 50% do parênquima pulmonar nos exames de imagem. Insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção orgânica indicam doença crítica. O risco individual de doença grave varia de acordo com a idade, comorbidades subjacentes e estado de vacinação. Doença grave e crítica era mais comum no início da pandemia. À medida que os indivíduos desenvolveram imunidade ao SARS-CoV2 por meio de vacinas e

infecção natural, as taxas de doença que exigiam hospitalização diminuíram⁷⁵.

Alguns pacientes com sintomas inicialmente não graves da COVID podem evoluir com piora ao longo de uma semana⁷⁶. A síndrome respiratória aguda grave (SRAG) é a principal complicação em pacientes com doença grave e pode se manifestar logo após o início da dispneia. Em um estudo com 138 pacientes, a SRAG se desenvolveu em 20% em uma mediana de 8 dias após o início dos sintomas; a ventilação mecânica foi necessária em 12,3%¹. Em grandes estudos dos Estados Unidos em 2020, 12 a 24% por cento dos pacientes hospitalizados com COVID-19 necessitaram de ventilação mecânica⁷⁷⁻⁸⁰. Em um estudo de coorte prospectivo de mais de 4.000 pacientes hospitalizados com COVID-19 entre 2022 e 2023 nos Estados Unidos, 17% necessitaram de cuidados em unidade de terapia intensiva (UTI) e 10% necessitaram de ventilação mecânica⁸¹.

Em um relatório do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças (China CDC) conduzido durante os primeiros meses da pandemia, que incluiu aproximadamente 44.500 casos confirmados de COVID-19, doença grave foi relatada em 14% e doença crítica em 5% dos casos. Nos Estados Unidos, o número de hospitalizações foi duas a três vezes maior em 2020 e 2021 em comparação com 2023. Da mesma forma, em um relatório de 1,3 milhão de casos relatados aos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) até o final de maio de 2020, 14% foram hospitalizados, destes 2% foram internados em UTI e 5% morreram⁸².

1.1.6- Fatores de risco para infecções graves por COVID-19

Doenças graves podem ocorrer em indivíduos saudáveis de qualquer idade, mas ocorrem predominantemente em adultos com idade avançada e/ou certas comorbidades médicas subjacentes⁸³.

Várias ferramentas de predição foram propostas para identificar pacientes com maior probabilidade de apresentar doença grave com base em características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais. No entanto, a maioria dos estudos que avaliam essas ferramentas são limitados pelo risco de viés e não foram validados adequadamente para o tratamento clínico^{84,85}.

A vacinação contra COVID-19 reduz substancialmente o risco de doença grave e está associada à diminuição da mortalidade. Entretanto, algumas populações como adultos com mais de 80 anos de idade, imunossuprimidos e portadores de doença renal crônica (DRC), ainda que imunizadas, permanecem com risco aumentado de doença grave^{84,85}.

Embora as taxas de hospitalização e mortalidade tenham caído ao longo do tempo, elas permanecem consistentemente mais altas para indivíduos com 80 anos ou mais. Como exemplo, em um estudo baseado em dados da China continental em 2020, a taxa de hospitalização para COVID-19 aumentou com a idade, com uma taxa de 1% para aqueles de 20 a 29 anos, uma taxa de 4% para aqueles de 50 a 59 anos e 18% para aqueles com mais de 80 anos⁸⁶.

Em um relatório do CDC da China, as taxas de letalidade foram de 8 e 15% entre aqueles com idade entre 70 e 79 anos e 80 anos ou mais,

respectivamente, em contraste com a taxa de letalidade de 2,3% entre toda a coorte⁸⁷.

Em 2023, adultos com 65 anos ou mais foram responsáveis por 63% de todas as hospitalizações associadas à COVID-19 e 88% das mortes hospitalares por COVID-19 nos Estados Unidos⁸³. Mais de 98% desses indivíduos tinham pelo menos uma condição médica subjacente que os predisponha à COVID-19 grave.

Embora a doença grave possa ocorrer em qualquer indivíduo, a maioria tem pelo menos um fator de risco. Em um relatório de 355 pacientes que morreram com COVID-19 na Itália, o número médio de comorbidades pré-existentes foi de 2,7 e apenas 3 pacientes não tinham nenhuma condição subjacente⁸⁸.

Entre pessoas com idade avançada e comorbidades médicas, a COVID-19 é frequentemente grave. Por exemplo, em um surto de SARS-CoV2 em várias instituições de cuidados de longo prazo no estado de Washington, a idade média dos 101 residentes afetados foi de 83 anos e 94% tinham uma condição crônica subjacente. As taxas de hospitalização e mortalidade preliminar foram de 55 e 34%, respectivamente⁸⁹. Em uma análise de quase 300.000 casos confirmados de COVID-19 relatados nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade foi 12 vezes maior entre pacientes com comorbidades relatadas em comparação com aqueles sem nenhuma doença subjacente⁸².

O sedentarismo está associado a formas mais graves e piores desfechos^{90,91}. Como exemplo, em um estudo retrospectivo com mais de 65.000 pessoas que participaram de um programa de recompensas por atividade física,

maior tempo de exercício físico (> 150 minutos/semana) foi associado a menores taxas de hospitalização [razão de risco (RR) 0,66, IC 95% (0,63-0,70)], admissão em UTI [(RR) 0,59, IC 95% (0,52-0,66)], ventilação mecânica [(RR) 0,55, IC 95% (0,47-0,64)] e morte [(RR) 0,58, IC 95% (0,50-0,68)] em comparação com menor tempo de atividade física (< 60 minutos/semana)⁹². Em outra coorte retrospectiva de 2295 adultos infectados com SARS-CoV-2, aqueles que praticavam atividades aeróbicas e de fortalecimento muscular tiveram um risco menor de doença grave por COVID-19 e morte relacionada ao COVID-19 em comparação com aqueles que não praticaram⁹³.

Certas características demográficas estão associadas a doenças mais graves. O sexo masculino está associado a uma taxa mais elevada de casos críticos e mortes em várias coortes em todo o mundo^{79,80,94}. Indivíduos negros, hispânicos e do sul da Ásia representam um número desproporcionalmente alto de infecções e mortes devido à COVID-19 nos Estados Unidos e no Reino Unido, provavelmente relacionadas a disparidades subjacentes nos determinantes sociais da saúde⁹⁵⁻⁹⁷. Maior mortalidade associada à COVID-19 também foi relatada entre outros grupos socioeconomicamente vulneráveis, como a população carcerária⁹⁸.

Características laboratoriais específicas como linfopenia, trombocitopenia, elevação de enzimas hepáticas, desidrogenase láctica (DHL), D-dímero, troponina, creatinofosfoquinase (CPK) e marcadores inflamatórios como proteína C reativa e ferritina, além de citocinas inflamatórias como interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) estão associadas a piores desfechos. A presença de injúria renal aguda (IRA) também está associada com pior prognóstico⁹⁹⁻¹⁰¹.

A detecção de RNA viral no sangue tem sido associada a doença grave, incluindo lesões de órgãos (por exemplo, pulmão, coração, rim), coagulopatia e aumento de mortalidade^{102,103}.

Associação de fatores genéticos do hospedeiro com formas graves da doença foram analisados^{104,105}. Um estudo identificou uma relação entre polimorfismos nos genes que codificam o grupo sanguíneo ABO e insuficiência respiratória por COVID-19 (tipo A associado a um risco maior)¹⁰⁶. O tipo O foi associado a um risco menor de infecção e doença grave^{106,107}.

1.1.7- Epidemiologia da infecção grave

Relatos durante a fase inicial da pandemia (vírus ancestral em uma população não vacinada e nunca infectada) sugerem que entre aqueles com COVID-19, até 20% desenvolvem doença grave que requer hospitalização^{2,52,87}. Entre aqueles que são hospitalizados, até um quarto precisa de admissão em UTI, representando aproximadamente 5 a 8% da população total^{2,46,52,80,87,108}.

As frequências de admissão na UTI são muito variáveis. As diferenças podem estar relacionadas a diferenças locais, culturais e geográficas na prática e nos critérios de admissão para a UTI, bem como diferenças nas características populacionais dentro da região atendida. Por exemplo, entre coortes da China, as taxas de admissão na UTI em pacientes hospitalizados variaram de 7 a 26%^{1,2,87}. Da mesma forma, a proporção de admissões na UTI na Itália foi entre 5 e 12%, representando 16% de todos os pacientes hospitalizados^{108,109}. Nos Estados Unidos e no Canadá variaram de 5 a 81%^{80,110,111}.

As taxas de admissão na UTI diminuíram à medida que a pandemia progrediu¹¹²⁻¹¹⁴. As razões são provavelmente multifatoriais e podem incluir maior adesão às estratégias de prevenção, incluindo vacinação, proteção imunológica contra infecções anteriores, desenvolvimento de novas terapias, maior experiência com o tratamento respiratório fora da UTI (por exemplo, maior uso de suporte respiratório não invasivo) e dados demográficos alterados de populações infectadas^{113,114}.

Como a vacinação é altamente eficaz na prevenção de doenças graves e morte, as taxas de doenças críticas são provavelmente mais baixas em ambientes com melhores recursos e acesso mais amplo à vacinação^{115,116}, mas as próprias taxas de admissão na UTI também podem ser impactadas pelas taxas de adesão às vacinas, disponibilidade de recursos da UTI e da capacidade hospitalar, entre outros fatores.

Em estágios posteriores da pandemia e do período endêmico, a taxa de hospitalizações por COVID-19 que exigiram admissão na UTI caiu para <20% nos Estados Unidos, refletindo variantes virais evoluídas e de surgimento mais recente (ou seja, variantes da linhagem Ômicron pós-BA.5), proteção imunológica populacional heterogênea por vacinação e tratamento farmacológico e clínico atuais¹¹⁷.

1.1.8 - Mortalidade por COVID 19

Muitos estudos retrospectivos relataram mortalidade variável da SRAG relacionada ao COVID-19 ^{1,2,51,52,79,108,111,112,118-123}, que diminuiu ao longo do

tempo com o desenvolvimento de melhores práticas, terapias farmacológicas (incluindo imunomoduladores) e imunidade por vacinação e infecção prévia. A mortalidade parece ser menor do que em pacientes com SRAG por SARS-COV ou MERS. A mortalidade por COVID-19 parece ser impulsionada pela presença de SRAG grave e varia amplamente, de 12% a 78%, com uma média de 25% a 50%. No entanto, a morte pode ocorrer devido a várias outras condições, incluindo arritmia cardíaca e tromboembolismo pulmonar. Dados limitados sugerem que, entre pacientes com SRAG, não há diferença na mortalidade entre aqueles que têm SRAG relacionada ao COVID-19 e aqueles com SRAG não relacionada ao COVID-19¹²³.

Em locais com recursos limitados, a mortalidade pode ser superior aos índices relatados acima. Um estudo com quase 4.000 pacientes de 64 unidades de terapia intensiva (UTI) em 10 países africanos relatou uma mortalidade em 30 dias de 48% . A mortalidade variou de 43% para pacientes encaminhados do departamento de emergência a 51% em pacientes transferidos de outra unidade¹²².

A mortalidade reduziu à medida que a pandemia evoluiu^{112,114,121,124-126}. Numa análise de pacientes durante um ressurgimento de COVID-19 em Houston, Texas, a mortalidade hospitalar foi menor durante o segundo surto em comparação com o primeiro surto (5% vs. 12%)¹¹². Numa coorte francesa de mais de 4.000 pacientes gravemente enfermos, a mortalidade diminuiu de 42% para 25% durante um período de 4 meses durante a pandemia¹²¹.

Numa análise nos Estados Unidos de 468 pacientes com doença crítica relacionada com a COVID-19, de 1 de março a 11 de maio de 2020, a mortalidade diminuiu de 44% para 19% ¹²⁵. Outra análise unicêntrica dos EUA

de três surtos consecutivos relatou, entre março de 2020 e dezembro de 2020, uma redução semelhante entre o primeiro e o segundo surtos (29 % vs 25%). No entanto, a mortalidade foi mais elevada no terceiro surto (35%)¹²⁷.

As mudanças na mortalidade podem refletir diferentes perfis populacionais, alterações na prevalência de comorbidades, número de profissionais de saúde das instituições e/ou experiência crescente no manejo do COVID-19. No entanto, as taxas relatadas podem não refletir com precisão as diferenças nos padrões de prática ao longo da pandemia (por exemplo, intubação precoce vs. tardia, aumento do uso de modalidades não invasivas).

2 - Acometimento renal no contexto da infecção por COVID-19

2.1 – Introdução

Embora a insuficiência respiratória seja a causa mais comum de morte em pessoas com COVID-19, a IRA e a DRC estão fortemente associadas ao aumento da mortalidade. Ativação/desregulação imunológica também podem predispor a doença renal. A COVID-19 afeta desproporcionalmente pacientes com DRC, especialmente aqueles em terapia renal substitutiva (TRS) e receptores de transplante renal¹²⁸⁻¹³¹.

A IRA pode ser definida, pelo critério KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)¹³² em 3 estágios: Estágio 1 - Aumento da creatinina sérica em 1,5 a 1,9 vezes o valor basal; ou aumento da creatinina sérica em $\geq 0,3$ mg/dL em 48 horas, ou redução no débito urinário para $< 0,5$ mL/kg/hora por 6 a 12 horas. Estágio 2 - Aumento da creatinina sérica em 2,0 a 2,9 vezes o valor basa,l

ou redução do débito urinário para $<0,5$ mL/kg/hora por ≥ 12 horas. Estágio 3 - Aumento da creatinina sérica em 3,0 vezes o valor basal; ou aumento da creatinina sérica para $\geq 4,0$ mg/dL; ou redução do débito urinário para $<0,3$ mL/kg/hora por ≥ 24 horas; ou anúria por ≥ 12 horas, ou início de TRS.

2.2 - Etiologia, aspectos histopatológicos e fisiopatológicos

A etiologia da IRA na infecção por COVID-19 é multifatorial e envolve hipovolemia, redução da perfusão renal, hipóxia tecidual, dano endotelial, resposta imune e inflamatória induzidas pelo vírus e lesão direta das células epiteliais pelo vírus^{133,134}. Perfusão renal reduzida pode ocorrer devido a hipotensão causada por choque séptico, depleção de volume ou disfunção cardíaca. A hipóxia tecidual induz aumento dos níveis sistêmicos de citocinas e a liberação de padrões moleculares associados a danos (DAMPs), que podem se ligar a receptores no tecido renal, incluindo receptores *Toll-like*, ativando o sistema imunológico inato e amplificando a inflamação e a lesão renal¹³³.

Em pacientes com COVID-19, a alteração da microvasculatura e a lesão endotelial são fatores que contribuem para a lesão pulmonar, e biomarcadores de lesão endotelial estão associados com progressão da lesão renal e com mortalidade^{135,136}. Há também relatos de trombose renal aguda¹³⁷, embora exames histológicos de amostras de autópsia e biópsia renais demonstrem que a maioria dos pacientes com COVID-19 e acometimento renal não apresenta trombose microvascular¹³⁸.

As células do parênquima renal, especialmente as células tubulares proximais, expressam altos níveis de ECA2¹³⁹. Estas células também expressam

TMPRSS2 e outras proteases que podem promover a clivagem da proteína *spike* e entrada do vírus na célula¹⁴⁰, sugerindo que o rim pode ser suscetível à infecção por SARS-CoV2.

Vários estudos relataram a detecção de RNA e proteína do SARS-CoV2 nos rins de pacientes com COVID-19¹⁴¹⁻¹⁴³ e visualização de vírions SARS-CoV2 por microscopia eletrônica^{144,145}. No entanto, esses achados podem representar falsos positivos devido à falta de especificidade dos ensaios, e organelas intracelulares normais podem ter sido identificadas erroneamente como vírion^{146,147}.

Mesmo que o SARS-CoV2 infecte células renais, não está claro se a infecção pode causar dano renal com evidência clínica. Além disso, como é difícil detectar SARS-CoV2 no sangue de pacientes com COVID-19, há poucas dados sobre como as células renais seriam expostas ao vírus. Em um estudo de fragmentos renais de 62 pacientes com COVID-19, o teste de reação em cadeia (RT-PCR) detectou SARS-CoV2 em todas as amostras e a proteína do nucleocapsídeo foi detectada em 6 de 6 amostras¹⁴⁸. O RNA do SARS-CoV2 foi detectado em células tubulares renais e podócitos, e células que expressam RNA viral aumentaram a expressão de genes envolvidos em lesão, inflamação e fibrose¹⁴⁸. Embora este estudo e outros sugiram um papel para a transmissão viral direta na patogênese da doença renal, permanece uma falta de consenso sobre esses achados¹⁴⁹.

A histopatologia renal foi examinada em uma série de autópsias de 42 pacientes que morreram com COVID-19¹³⁸. A média de idade dos pacientes incluídos foi de 72 anos (variação de 39 a 97 anos) e 88% tinham mais de 60 anos. Comorbidades, como HAS (73%), DM (42%), doença arterial coronariana

ou cerebrovascular (32%), obesidade (31%) e DRC (29%) eram comuns; apenas dois pacientes não apresentavam comorbidades subjacentes. Injúria renal aguda (principalmente estágio 3) foi observado em 31 dos 33 pacientes. A maioria dos pacientes (62%) exibiu graus variados de necrose tubular aguda (NTA), um paciente apresentava glomeruloesclerose segmentar focal (GESF) colapsante e muitos tinham sequelas de suas comorbidades médicas (por exemplo, nefroesclerose hipertensiva).

Glomerulopatia colapsante tem sido demonstrada em vários pacientes com COVID-19. Esta entidade foi descrita como nefropatia associada ao COVID-19 (COVAN) e parece ocorrer na maioria das vezes em pacientes com formas respiratórias não graves de COVID-19 e IRA isolada ou naqueles que apresentam proteinúria glomerular^{150,151}. A COVAN está associada a genótipos de apolipoproteína 1 (APOL1) de alto risco e foi observada principalmente em pacientes negros. A verdadeira incidência de glomerulopatia colapsante e a sua contribuição para a doença renal no contexto da COVID-19, em comparação com os efeitos de outras condições subjacentes (por exemplo, HAS ou DRC), é desconhecida. Embora a fisiopatologia exata do COVAN permaneça desconhecida, ela pode compartilhar mecanismos com a nefropatia associada ao HIV, com lesão podocitária por meio da interrupção da autofagia e da homeostase mitocondrial¹⁵². A ativação do sistema complemento parece ter um papel importante na disfunção endotelial associada à COVID-19: o C5a pode se ligar diretamente ao seu receptor C5aR nas células endoteliais, induzindo regulação positiva do fator tecidual e a redução da trombosmodulina. Esses processos induzem coagulação, exocitose da proteína P-selectina e a formação

de multímeros ultralargos do fator de von Willebrand, levando ao aumento da adesão e agregação plaquetárias ^{153,154}.

Níveis elevados de citocinas, incluindo IL-6, tem sido documentados em alguns pacientes com COVID-19, sugerindo hiperativação da resposta humoral. É digno de nota que a IL-6 é um mediador crítico de disfunção multiorgânica, incluindo IRA ¹⁵⁵. A síndrome de liberação de citocinas parece contribuir para o estado hiperinflamatório das formas graves de COVID-19, induzindo elevação de proteínas de fase aguda, linfopenia e alterações da coagulação, ainda que os níveis de IL-6 observados sejam menores do que na sepse, no choque séptico e na SRAG não relacionada ao COVID-19 ⁶³.

Além de mediar a entrada do SARS-CoV-2 nas células, a ECA2 converte a angiotensina 2 (Ang 2) em angiotensina (1-7) [(Ang 1-7)] através da clivagem de um peptídeo terminal ¹⁵⁶. A Ang 2 promove ativação endotelial e plaquetária, vasoconstrição e liberação de citocinas pró-inflamatórias, ações geralmente opostas às da Ang (1-7). Após a ligação do SARS-CoV-2 à ECA2 humana, acredita-se que a esta enzima seja regulada negativamente ¹⁵⁷, levando ao aumento dos níveis de Ang 2 e à redução da Ang 1-7 ^{158,159}.

As relações entre os órgãos (mais conhecidas na literatura como “crosstalk”), especialmente entre os sistemas cardiovascular e renal, também podem contribuir para a IRA na infecção por COVID-19. A hipoxemia aguda, por exemplo, pode aumentar a resistência vascular renal ¹⁶⁰ e contribuir para hipoperfusão renal ¹⁶¹ e injúria tubular aguda ¹⁶². Em pacientes criticamente doentes, a ventilação mecânica pode contribuir para o desenvolvimento de IRA através de eventos imuno-mediados e por efeitos hemodinâmicos ¹⁶³.

Casos raros de miocardite aguda¹⁶⁴ foram descritas em pacientes com COVID-19, o que potencialmente resulta em prejuízo da função cardíaca podendo, portanto, comprometer a perfusão renal por meio de redução do débito cardíaco ou através de congestão venosa renal¹⁶⁵. Como em outras formas de SRAG, o uso de maior pressão expiratória final positiva (PEEP) e/ou volumes correntes elevados aumentam a pressão intratorácica, a pressão do átrio direito e a pós-carga do ventrículo direito, podendo reduzir o débito cardíaco¹⁶³. Disfunção cardíaca direita e aumento das pressões venosas podem resultar em aumento da pressão hidrostática intersticial e tubular renal, reduzindo a TFG e a oferta de oxigênio ao tecido renal¹⁶⁶.

A nefrotoxicidade é um outro aspecto relevante associado ao desenvolvimento de IRA no contexto de COVID-19. Em particular, antibióticos como vancomicina e aminoglicosídeos, especialmente em pacientes críticos, tem um papel importante^{167,168}. Não há um consenso quanto à segurança dos antivirais usados para tratar COVID-19 em pacientes com IRA. Remdesivir é um análogo de nucleotídeo que inibe a RNA polimerase dependente de RNA viral cuja excreção é predominantemente renal. Embora a evidência de sua eficácia tenha sido relatada por alguns, mas não todos os estudos, ele pode exercer efeitos nefrotóxicos através da indução de lesão mitocondrial nas células epiteliais tubulares. Esta toxicidade renal é mais provável de ocorrer após exposição prolongada ou em altas doses. Uma análise de um banco de dados de farmacovigilância da OMS demonstrou dados estatisticamente significativos de nefrotoxicidade, com um risco 20 vezes maior com relação a outros fármacos como hidroxicloroquina, tocilizumab e lopinavir/ ritonavir¹⁶⁹. Finalmente, rabdomiólise representa um potencial mecanismo não farmacológico da

nefrotoxicidade na IRA por COVID-19 através da precipitação da mioglobina e a liberação de radicais livres, como tem sido descrito em outras formas de IRA associada a infecções virais¹⁷⁰.

2.3 - Apresentação Clínica, Epidemiologia e Fatores de Risco

Reduções agudas da TFG e/ou oligúria, proteinúria e hematúria são comuns em pacientes com COVID-19 e IRA¹⁷¹. Um estudo de coorte recente demonstrou níveis elevados de proteinúria (definida como uma relação proteína/creatinina >0,5, 1+ ou mais na fita reagente ou > 30 mg/dl na análise urinária) e hematúria (definida como 1+ ou mais na fita reagente) em 80% dos pacientes com IRA por COVID-19¹⁷². Além disso, mais de 50% dos pacientes sem IRA, conforme definido pelos critérios de creatinina sérica KDIGO, apresentavam hematúria e mais de 70% apresentaram proteinúria. A presença de anormalidades no exame de urina naqueles que não preenchem os critérios definidos de IRA sugere a existência de lesão renal subclínica. Síndrome de Fanconi (caracterizada por proteinúria, fosfatúria, hiperuricosúria e glicosúria normoglicêmica) foi relatado como precedendo episódios de IRA¹⁷³. A proteinúria detectada em pacientes com COVID-19 com IRA é predominantemente de baixo peso molecular, sugerindo uma origem tubular ao invés de glomerular e pode ser usado para identificar pacientes com IRA em estágio inicial¹⁷⁴. A contribuição da DRC subjacente é desconhecida, mas a proporção de pacientes com COVID-19 e proteinúria excedem em muito a prevalência da DRC estágios 1 e 2 na população geral¹⁷⁵.

Os fatores de risco para IRA incluem idade avançada, sexo masculino, SRAG e/ou necessidade de ventilação mecânica e comorbidades incluindo DRC, HAS e DM ¹⁷⁶. Níveis séricos mais elevados de proteína C reativa, ferritina e D-dímero também estão associados ao risco aumentado de IRA por COVID-19 ¹³⁶.

Dados preliminares mostravam uma incidência de IRA em pacientes com COVID-19 variando entre 0,5 a 23% ^{120, 177}, porém em estudos posteriores a incidência mostrou-se superior a 35% ^{3,4,80}. Estudos desde o início da pandemia, quando as taxas de doença grave de COVID-19 eram altas, relataram que a incidência de IRA foi de 28,6% em estudos dos Estados Unidos e da Europa, mas foi muito menor (5,5%) em estudos da China ^{176,178}. Em UTIs, estudos mostraram que 61 a 78% dos pacientes desenvolveram IRA e, destes, cerca de 35% evoluíram para necessidade de TRS ¹⁷⁹⁻¹⁸¹. Sabe-se que a IRA está relacionada a piores desfechos clínicos. Há relatos mostrando que a mortalidade em 4 semanas em pacientes internados com IRA pode variar entre 44,7% a 52% ¹³⁶ e que 50% não recuperaram função renal em 2 meses ¹⁸².

Em um grande estudo de coorte nos EUA, 20,6% dos pacientes com COVID-19 que foram internados em UTI necessitaram de TRS ¹³⁶. A modalidade de TRS ideal é desconhecida e a escolha foi orientada pela experiência da equipe e pela disponibilidade dos suprimentos. Pacientes com instabilidade hemodinâmica e que necessitam de posição prona podem se beneficiar de TRS contínua, enquanto a diálise peritoneal pode ser vantajosa em pacientes com coagulações frequentes do circuito de diálise e/ou contra-indicações para anticoagulação ^{183,184}. O manejo de fluidos pode ser complexo em pacientes com COVID-19 e IRA, sendo necessário corrigir a depleção de volume e, ao mesmo tempo, evitar a ressuscitação volêmica excessiva, que pode piorar a hipoxemia

em pacientes com SRAG^{183,185}. Embora a maioria dos pacientes com COVID-19 e IRA apresentem eventual melhora na função renal, a IRA persiste por mais de 7 dias em 35-40% dos pacientes, e um estudo mostrou que 30% dos sobreviventes com IRA necessitaram permanecer em TRS no momento da alta hospitalar^{180,186}.

Em outro estudo que comparou resultados entre pacientes com comorbidades basais semelhantes que foram hospitalizados por Influenza ou COVID-19, o último grupo apresentou maior frequência de IRA (41% vs 29%) e maior gravidade (estágio 3 em 26% vs. 6%). Além disso, a mortalidade em 90 dias foi maior entre os pacientes que tiveram COVID-19 em comparação com aqueles que tiveram infecção por Influenza (35% vs 9%). Estes achados levantam questões sobre os vários mecanismos de IRA entre pacientes com COVID-19¹⁷¹.

2.4 - Desfechos renais a longo prazo

Ainda que os resultados hospitalares de pacientes com IRA sejam bem estudados^{133,187-189}, o acompanhamento a longo prazo dos sobreviventes da COVID-19 que desenvolveram IRA hospitalar é mais limitado^{190,191}. A presença de fibrose pulmonar observada após infecções pulmonares por cepas de outros coronavírus¹⁸³ levantou preocupações de que a IRA associada à COVID-19 possa induzir fibrose tubulointersticial¹⁹², uma via potencial para progressão de IRA para DRC^{193,194}. O declínio a longo prazo na função renal após episódios de IRA tem sido descrita em pessoas com condições clínicas específicas, como

pacientes que receberam alta após admissão na UTI ou aqueles que foram submetidos a angiografia¹⁹⁵.

Uma coorte bidirecional de longo prazo, com 1374 pacientes com COVID-19 que receberam alta hospitalar, o desenvolvimento de IRA durante a hospitalização foi associado com maior frequência de redução de TFGe da fase aguda até um ano após o início dos sintomas, e também aumento do risco de função renal reduzida e de proteinúria. Esses desfechos foram mais frequentes nos estágios mais elevados da IRA¹⁹⁶.

De forma similar, uma outra coorte de pacientes norte-americanos comparando IRA nosocomial associada e não associada à COVID-19, o primeiro grupo apresentou maior taxa de redução da TFGe após alta, independentemente de comorbidades subjacentes ou gravidade da IRA¹⁹⁷.

Em uma outra coorte multicêntrica com 4.221 pacientes com COVID grave internados em UTIs de 68 hospitais dos Estados Unidos, observou-se que a maior gravidade da IRA foi associada a maior mortalidade hospitalar e, entre sobreviventes, pior função renal na alta. Entre pacientes que tiveram IRA e evoluíram para TSR, quase dois terços morreram. Dos que sobreviveram até a alta, aproximadamente dois terços recuperaram a função renal e não necessitaram mais de TRS. Em múltiplas análises, menor TFGe basal e oligúria no início da diálise foram associados a menor probabilidade de recuperação de IRA¹⁹⁸.

Um estudo brasileiro envolvendo 655 indivíduos sobreviventes de COVID-19 moderada a grave observou prevalência de IRA de 79% (35% na admissão e 43% durante a internação). Após $7,8 \pm 1,6$ meses de acompanhamento, 14% dos pacientes apresentaram declínio da TFGe maior que 40%, 16% dos pacientes

apresentaram TFGe <60 ml/min/1,73 m² e 20% apresentavam anormalidades do sedimento urinário¹⁹⁹.

Um total de 443 indivíduos numa mediana de 9 meses após COVID-19 não grave foi comparado com 1.328 indivíduos sem COVID-19. A média da TFGe foi ligeiramente inferior no primeiro grupo, mesmo depois de ajuste para fatores de risco conhecidos. Entretanto, a frequência de DRC ou albuminúria elevada não diferiu entre os grupos. Hematúria, leucocitúria e proteinúria também foram semelhantes entre as duas coortes, sugerindo ausência de injúria renal persistente nas formas leves de COVID-19²⁰⁰.

A concepção deste estudo foi feita durante a pandemia quando ainda não se tinham informações suficientes sobre todas as repercussões sistêmicas da COVID-19, bem como as suas consequências a curto e longo prazo.

2- Referências bibliográficas

1. 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):1061-69.
2. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81.
3. Doherty MP, Torres de Carvalho FR, Scherer PF, Matsui TN, Ammirati AL, Caldin da Silva B, 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*. 2020;50(4-5):520-30.
4. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(1):209-18.
5. Diebold M, Schaub S, Landmann E, Steiger J, Dickenmann M. Acute kidney injury in patients with COVID-19: a retrospective cohort study from Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2021;151:w20482.
6. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2431-41.
7. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181-92.
8. Ebrahim SH, Maher AD, Kanagasabai U, Alfaraj SH, Alzahrani NA, Alqahtani SA, et al. MERS-CoV Confirmation among 6,873 suspected persons and relevant Epidemiologic and Clinical Features, Saudi Arabia - 2014 to 2019. *EClinicalMedicine*. 2021;41:101191.
9. Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J. The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2023;613(7942):130-37.
10. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
11. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.

12. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-73.
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. Fraser BJ, Beldar S, Seitova A, Hutchinson A, Mannar D, Li Y, et al. Structure and activity of human TMPRSS2 protease implicated in SARS-CoV-2 activation. *Nat Chem Biol*. 2022;18(9):963-71.
15. Iwata-Yoshikawa N, Kakizaki M, Shiwa-Sudo N, Okura T, Tahara M, Fukushi S, et al. Essential role of TMPRSS2 in SARS-CoV-2 infection in murine airways. *Nat Commun*. 2022;13(1):6100.
16. Meng B, Abdullahi A, Ferreira I, Goonawardane N, Saito A, Kimura I, et al. Altered TMPRSS2 usage by SARS-CoV-2 Omicron impacts infectivity and fusogenicity. *Nature*. 2022;603(7902):706-14.
17. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D, Finkin S, Viant C, Gaebler C, et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature*. 2021;595(7867):426-31.
18. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):565-74.
19. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-69.
20. Rijkers G, Murk JL, Wintermans B, van Looy B, van den Berge M, Veenemans J, et al. Differences in Antibody Kinetics and Functionality Between Severe and Mild Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. *J Infect Dis*. 2020;222(8):1265-69.
21. Lynch KL, Whitman JD, Lacanienta NP, Beckerdite EW, Kastner SA, Shy BR, et al. Magnitude and Kinetics of Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Antibody Responses and Their Relationship to Disease Severity. *Clin Infect Dis*. 2021;72(2):301-08.
22. Crawford KHD, Dingens AS, Eguia R, Wolf CR, Wilcox N, Logue JK, et al. Dynamics of Neutralizing Antibody Titers in the Months After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *J Infect Dis*. 2021;223(2):197-205.

23. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529).
24. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021;27(7):1205-11.
25. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med*. 2021;384(6):533-40.
26. Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PA, Thouvenel CD, et al. Functional SARS-CoV-2-Specific Immune Memory Persists after Mild COVID-19. *Cell*. 2021;184(1):169-83.e17.
27. Reeg DB, Hofmann M, Neumann-Haefelin C, Thimme R, Luxenburger H. SARS-CoV-2-Specific T Cell Responses in Immunocompromised Individuals with Cancer, HIV or Solid Organ Transplants. *Pathogens*. 2023;12(2).
28. Markov PV, Ghafari M, Beer M, Lythgoe K, Simmonds P, Stilianakis NI, et al. The evolution of SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(6):361-79.
29. Ghafari M, Hall M, Golubchik T, Ayoubkhani D, House T, MacIntyre-Cockett G, et al. Prevalence of persistent SARS-CoV-2 in a large community surveillance study. *Nature*. 2024;626(8001):1094-101.
30. Raglow Z, Surie D, Chappell JD, Zhu Y, Martin ET, Kwon JH, et al. SARS-CoV-2 shedding and evolution in patients who were immunocompromised during the omicron period: a multicentre, prospective analysis. *Lancet Microbe*. 2024;5(3):e235-e46.
31. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD, et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021;372(6538).
32. Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature*. 2021;593(7858):266-69.
33. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature*. 2021;592(7854):438-43.
34. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe*. 2021;29(3):463-76.e6.
35. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv*. 2021.

36. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, Claro IM, Candido DDS, Mishra S, et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*. 2021;372(6544):815-21.
37. PHE. Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England: Technical briefing 14, 2021 https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/991343/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_14.pdf (Accessed on June 07, 2021).
38. Dougherty K, Mannell M, Naqvi O, Matson D, Stone J. SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant COVID-19 Outbreak Associated with a Gymnastics Facility – Oklahoma, April-May 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:1004-07.
39. Barut GT, Halwe NJ, Taddeo A, Kelly JN, Schön J, Ebert N, et al. The spike gene is a major determinant for the SARS-CoV-2 Omicron-BA.1 phenotype. *Nat Commun*. 2022;13(1):5929.
40. Wang Y, Long Y, Wang F, Li C, Liu W. Characterization of SARS-CoV-2 recombinants and emerging Omicron sublineages. *Int J Med Sci*. 2023;20(1):151-62.
41. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Hasan MR, Ayoub HH, Qassim S, AlMukdad S, et al. Protection against the Omicron Variant from Previous SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2022;386(13):1288-90.
42. Pulliam JRC, van Schalkwyk C, Govender N, von Gottberg A, Cohen C, Groome MJ, et al. Increased risk of SARS-CoV-2 reinfection associated with emergence of Omicron in South Africa. *Science*. 2022;376(6593):eabn4947.
43. Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, Harvey WT, Hughes J, Peacock SJ, et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):162-77.
44. Halvorson T, Ivison S, Huang Q, Ladua G, Yotis DM, Mannar D, et al. SARS-CoV-2 Variants Omicron BA.4/5 and XBB.1.5 Significantly Escape T Cell Recognition in Solid-organ Transplant Recipients Vaccinated Against the Ancestral Strain. *Transplantation*. 2024;108(4):e49-e62.
45. Wang C, Liu B, Zhang S, Huang N, Zhao T, Lu QB, et al. Differences in incidence and fatality of COVID-19 by SARS-CoV-2 Omicron variant versus Delta variant in relation to vaccine coverage: A world-wide review. *J Med Virol*. 2023;95(1):e28118.
46. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.

47. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-207.
48. Brandal LT, MacDonald E, Veneti L, Ravlo T, Lange H, Naseer U, et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(50).
49. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2228008.
50. Menni C, Valdes AM, Polidori L, Antonelli M, Penamakuri S, Nogal A, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022;399(10335):1618-24.
51. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
52. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
53. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):Cd013665.
54. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer PY, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect*. 2020;22(9):481-88.
55. Cardoso CC, Rossi Á D, Galliez RM, Faffe DS, Tanuri A, Castiñeiras T. Olfactory Dysfunction in Patients With Mild COVID-19 During Gamma, Delta, and Omicron Waves in Rio de Janeiro, Brazil. *Jama*. 2022;328(6):582-83.
56. Coelho DH, Reiter ER, French E, Costanzo RM. Decreasing Incidence of Chemosensory Changes by COVID-19 Variant. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;168(4):704-06.
57. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):700.
58. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(5):e212-e13.
59. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-

CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1089-98.

60. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-47.

61. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-34.

62. Wang C, Kang K, Gao Y, Ye M, Lan X, Li X, et al. Cytokine Levels in the Body Fluids of a Patient With COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Case Report. *Ann Intern Med.* 2020;173(6):499-501.

63. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1233-44.

64. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, Marchese-Ragona R. Myasthenia Gravis Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 2020;173(12):1027-28.

65. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574-76.

66. Miller AD, Zambrano LD, Yousaf AR, Abrams JY, Meng L, Wu MJ, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children-United States, February 2020-July 2021. *Clin Infect Dis.* 2022;75(1):e1165-e75.

67. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2459-68.

68. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251170.

69. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji SS, Keller K, Ali AS, et al. Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(10):989-92.

70. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268-77.

71. Deo R, Choudhary MC, Moser C, Ritz J, Daar ES, Wohl DA, et al. Symptom and Viral Rebound in Untreated SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med.* 2023;176(3):348-54.
72. Pandit JA, Radin JM, Chiang DC, Spencer EG, Pawelek JB, Diwan M, et al. The Coronavirus Disease 2019 Rebound Study: A Prospective Cohort Study to Evaluate Viral and Symptom Rebound Differences in Participants Treated With Nirmatrelvir Plus Ritonavir Versus Untreated Controls. *Clin Infect Dis.* 2023;77(1):25-31.
73. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis.* 2022;226(9):1593-607.
74. Peltan ID, Beesley SJ, Webb BJ, Lopansri BK, Sinclair W, Jacobs JR, et al. Evaluation of potential COVID-19 recurrence in patients with late repeat positive SARS-CoV-2 testing. *PLoS One.* 2021;16(5):e0251214.
75. Rahmani K, Shavaleh R, Forouhi M, Disfani HF, Kamandi M, Oskooi RK, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines in reducing the incidence, hospitalization, and mortality from COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Public Health.* 2022;10:873596.
76. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1124-26.
77. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10239):1763-70.
78. Myers LC, Parodi SM, Escobar GJ, Liu VX. Characteristics of Hospitalized Adults With COVID-19 in an Integrated Health Care System in California. *Jama.* 2020;323(21):2195-98.
79. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *Bmj.* 2020;369:m1966.
80. 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):2052-59.
81. Surie D, Yuengling KA, DeCuir J, Zhu Y, Gaglani M, Ginde AA, et al. Disease Severity of Respiratory Syncytial Virus Compared with COVID-19 and Influenza Among Hospitalized Adults Aged ≥ 60 Years – IVY Network, 20 U.S.

States, February 2022-May 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023(72):1083-88.

82. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759-65.

83. Taylor CA, Patel K, Patton ME, Reingold A, Kawasaki B, Meek J, et al. COVID-19-Associated Hospitalizations Among U.S. Adults Aged ≥ 65 Years - COVID-NET, 13 States, January-August 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(40):1089-94.

84. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020;369:m1328.

85. Lombardi Y, Azoyan L, Szychowiak P, Bellamine A, Lemaitre G, Bernaux M, et al. External validation of prognostic scores for COVID-19: a multicenter cohort study of patients hospitalized in Greater Paris University Hospitals. *Intensive Care Med.* 2021;47(12):1426-39.

86. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):669-77.

87. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama.* 2020;323(13):1239-42.

88. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *Jama.* 2020;323(18):1775-76.

89. McMichael TM, Currie DW, Clark S, Pogosjans S, Kay M, Schwartz NG, et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N Engl J Med.* 2020;382(21):2005-11.

90. Brawner CA, Ehrman JK, Bole S, Kerrigan DJ, Parikh SS, Lewis BK, et al. Inverse Relationship of Maximal Exercise Capacity to Hospitalization Secondary to Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(1):32-39.

91. Li D, Jin S, He Z, Lu S. Association of physical activity and the risk of COVID-19 hospitalization: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(4):e32814.

92. Steenkamp L, Siggers RT, Bandini R, Stranges S, Choi YH, Thornton JS, et al. Small steps, strong shield: directly measured, moderate physical activity in 65 361 adults is associated with significant protective effects from severe COVID-19 outcomes. *Br J Sports Med.* 2022;56(10):568-76.

93. Lee SW, Lee J, Moon SY, Jin HY, Yang JM, Ogino S, et al. Physical activity and the risk of SARS-CoV-2 infection, severe COVID-19 illness and COVID-19 related mortality in South Korea: a nationwide cohort study. *Br J Sports Med.* 2022;56(16):901-12.
94. Kragholm K, Andersen MP, Gerds TA, Butt JH, Østergaard L, Polcwiartek C, et al. Association Between Male Sex and Outcomes of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-A Danish Nationwide, Register-based Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e4025-e30.
95. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430-36.
96. Asch DA, Islam MN, Sheils NE, Chen Y, Doshi JA, Buresh J, et al. Patient and Hospital Factors Associated With Differences in Mortality Rates Among Black and White US Medicare Beneficiaries Hospitalized With COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open.* 2021;4(6):e2112842.
97. Magesh S, John D, Li WT, Li Y, Mattingly-App A, Jain S, et al. Disparities in COVID-19 Outcomes by Race, Ethnicity, and Socioeconomic Status: A Systematic-Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(11):e2134147.
98. Marquez N, Ward JA, Parish K, Saloner B, Dolovich S. COVID-19 Incidence and Mortality in Federal and State Prisons Compared With the US Population, April 5, 2020, to April 3, 2021. *Jama.* 2021;326(18):1865-67.
99. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* 2020;26(10):1636-43.
100. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2020;7(9):e671-e78.
101. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
102. Veyer D, Kernéis S, Poulet G, Wack M, Robillard N, Taly V, et al. Highly Sensitive Quantification of Plasma Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA Sheds Light on its Potential Clinical Value. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e2890-e97.
103. Xu D, Zhou F, Sun W, Chen L, Lan L, Li H, et al. Relationship Between Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleic Acid and Organ Damage in Coronavirus 2019 Patients: A Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(1):68-75.

104. Ishak A, Mehendale M, AlRawashdeh MM, Sestacovschi C, Sharath M, Pandav K, et al. The association of COVID-19 severity and susceptibility and genetic risk factors: A systematic review of the literature. *Gene*. 2022;836:146674.
105. Kousathanas A, Pairo-Castineira E, Rawlik K, Stuckey A, Odhams CA, Walker S, et al. Whole-genome sequencing reveals host factors underlying critical COVID-19. *Nature*. 2022;607(7917):97-103.
106. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(16):1522-34.
107. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2021;174(3):308-15.
108. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *Jama*. 2020;323(16):1545-46.
109. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *Jama*. 2020;323(14):1335.
110. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *Jama*. 2020;323(16):1612-14.
111. Murthy S, Archambault PM, Atique A, Carrier FM, Cheng MP, Codan C, et al. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 admitted to hospital and intensive care in the first phase of the pandemic in Canada: a national cohort study. *CMAJ Open*. 2021;9(1):E181-e88.
112. Vahidy FS, Drews AL, Masud FN, Schwartz RL, Askary BB, Boom ML, et al. Characteristics and Outcomes of COVID-19 Patients During Initial Peak and Resurgence in the Houston Metropolitan Area. *Jama*. 2020;324(10):998-1000.
113. Garg S, Patel K, Pham H, Whitaker M, O'Halloran A, Milucky J, et al. Clinical Trends Among U.S. Adults Hospitalized With COVID-19, March to December 2020 : A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med*. 2021;174(10):1409-19.
114. Kurtz P, Bastos LSL, Dantas LF, Zampieri FG, Soares M, Hamacher S, et al. Evolving changes in mortality of 13,301 critically ill adult patients with COVID-19 over 8 months. *Intensive Care Med*. 2021;47(5):538- 48.

115. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-15.
116. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-16.
117. Taylor CA, Whitaker M, Patton ME, Melgar M, Kirley PD, Kawasaki B, et al. Trends in COVID-19-Attributable Hospitalizations Among Adults With Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2-COVID-NET, June 2020 to September 2023. *Influenza Other Respir Viruses.* 2024;18(11):e70021.
118. Chand S, Kapoor S, Orsi D, Fazzari MJ, Tanner TG, Umeh GC, et al. COVID-19-Associated Critical Illness-Report of the First 300 Patients Admitted to Intensive Care Units at a New York City Medical Center. *J Intensive Care Med.* 2020;35(10):963-70.
119. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43.
120. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
121. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021;47(1):60-73.
122. 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. *Lancet.* 2021;397(10288):1885-94.
123. Sjoding MW, Admon AJ, Saha AK, Kay SG, Brown CA, Co I, et al. Comparing Clinical Features and Outcomes in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19 and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(11):1876-85.
124. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia.* 2020;75(10):1340-49.
125. Anesi GL, Jablonski J, Harhay MO, Atkins JH, Bajaj J, Baston C, et al. Characteristics, Outcomes, and Trends of Patients With COVID-19-Related Critical Illness at a Learning Health System in the United States. *Ann Intern Med.* 2021;174(5):613-21.

126. Doidge JC, Gould DW, Ferrando-Vivas P, Mouncey PR, Thomas K, Shankar-Hari M, et al. Trends in Intensive Care for Patients with COVID-19 in England, Wales, and Northern Ireland. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(5):565-74.
127. Auld SC, Harrington KRV, Adelman MW, Robichaux CJ, Overton EC, Caridi-Scheible M, et al. Trends in ICU Mortality From Coronavirus Disease 2019: A Tale of Three Surges. *Crit Care Med.* 2022;50(2):245-55.
128. Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, Muñoz de Morales A, Rojas Á G, Bascuñana A, et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int.* 2020;98(1):27-34.
129. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, Radhakrishnan J, et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1409-15.
130. Hadi YB, Naqvi SFZ, Kupec JT, Sofka S, Sarwari A. Outcomes of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: A Propensity-matched Analysis of a Large Research Network. *Transplantation.* 2021;105(6):1365-71.
131. Overvad M, Koch A, Jespersen B, Gustafsson F, Krause TG, Hansen CH, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in individuals with and without solid organ transplantation-A Danish nationwide cohort study. *Am J Transplant.* 2022;22(11):2627-36.
132. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
133. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(11):751-64.
134. Palevsky PM. COVID-19 and AKI: Where Do We Stand? *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(5):1029-32.
135. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1436-47.
136. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(1):161-76.
137. Mocerino R, Kumar N. Acute Abdominal Pain in a COVID-19 Patient. *Kidney360.* 2020;1(6):584-85.
138. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, et al. Postmortem Kidney Pathology Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(9):2158-67.

139. Khan S, Chen L, Yang C-R, Raghuram V, Khundmiri SJ, Knepper MA. Does SARS-CoV-2 Infect the Kidney? *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(12):2746-48.
140. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(1):3-20.
141. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, Wong MN, Carsten A, Lindenmeyer MT, et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet*. 2020;396(10251):597-98.
142. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590-92.
143. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun*. 2021;12(1):2506.
144. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(8):1683-87.
145. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219-27.
146. Roufousse C, Curtis E, Moran L, Hollinshead M, Cook T, Hanley B, et al. Electron microscopic investigations in COVID-19: not all crowns are coronas. *Kidney Int*. 2020;98(2):505-06.
147. Bullock HA, Goldsmith CS, Miller SE. Best practices for correctly identifying coronavirus by transmission electron microscopy. *Kidney Int*. 2021;99(4):824-27.
148. Jansen J, Reimer KC, Nagai JS, Varghese FS, Overheul GJ, de Beer M, et al. SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids. *Cell Stem Cell*. 2022;29(2):217-31.e8.
149. Hassler L, Reyes F, Sparks MA, Welling P, Battle D. Evidence For and Against Direct Kidney Infection by SARS-CoV-2 in Patients with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(11):1755-65.
150. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, et al. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):1959-68.
151. Wu H, Larsen CP, Hernandez-Arroyo CF, Mohamed MMB, Caza T, Sharshir M, et al. AKI and Collapsing Glomerulopathy Associated with COVID-19 and APOL 1 High-Risk Genotype. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(8):1688-95.

152. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19-Associated Kidney Injury: A Case Series of Kidney Biopsy Findings. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):1948-58.
153. Vinayagam S, Sattu K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. *Life Sci*. 2020;260:118431.
154. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1):46-64.
155. Xia P, Wen Y, Duan Y, Su H, Cao W, Xiao M, et al. Clinicopathological Features and Outcomes of Acute Kidney Injury in Critically Ill COVID-19 with Prolonged Disease Course: A Retrospective Cohort. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):2205-21.
156. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):305-07.
157. Jiang F, Yang J, Zhang Y, Dong M, Wang S, Zhang Q, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(7):413-26.
158. Davidson AM, Wysocki J, Battle D. Interaction of SARS-CoV-2 and Other Coronavirus With ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-2 as Their Main Receptor: Therapeutic Implications. *Hypertension*. 2020;76(5):1339-49.
159. Groß S, Jahn C, Cushman S, Bär C, Thum T. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;144:47-53.
160. Darmon M, Schortgen F, Vargas F, Liazydi A, Schlemmer B, Brun-Buisson C, et al. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2011;37(1):68-76.
161. Fogagnolo A, Grasso S, Dres M, Gesualdo L, Murgolo F, Morelli E, et al. Focus on renal blood flow in mechanically ventilated patients with SARS-CoV-2: a prospective pilot study. *J Clin Monit Comput*. 2022;36(1):161-67.
162. Vasquez-Bonilla WO, Orozco R, Argueta V, Sierra M, Zambrano LI, Muñoz-Lara F, et al. A review of the main histopathological findings in coronavirus disease 2019. *Hum Pathol*. 2020;105:74-83.
163. Barthélémy R, Beaucoté V, Bordier R, Collet M, Le Gall A, Hong A, et al. Haemodynamic impact of positive end-expiratory pressure in SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome: oxygenation versus oxygen delivery. *Br J Anaesth*. 2021;126(2):e70-e72.

164. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A, et al. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(3):314-25.
165. Legrand M, Mebazaa A, Ronco C, Januzzi JL, Jr. When cardiac failure, kidney dysfunction, and kidney injury intersect in acute conditions: the case of cardiorenal syndrome. *Crit Care Med*. 2014;42(9):2109-17.
166. Cruces P, Lillo P, Salas C, Salomon T, Lillo F, González C, et al. Renal Decapsulation Prevents Intrinsic Renal Compartment Syndrome in Ischemia-Reperfusion-Induced Acute Kidney Injury: A Physiologic Approach. *Crit Care Med*. 2018;46(2):216-22.
167. Bell S, Davey P, Nathwani D, Marwick C, Vadiveloo T, Sneddon J, et al. Risk of AKI with gentamicin as surgical prophylaxis. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(11):2625-32.
168. Sinha Ray A, Haikal A, Hammoud KA, Yu ASL. Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(12):2132-40.
169. Gérard AO, Laurain A, Fresse A, Parassol N, Muzzone M, Rocher F, et al. Remdesivir and Acute Renal Failure: A Potential Safety Signal From Disproportionality Analysis of the WHO Safety Database. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(4):1021-24.
170. Joannidis M, Forni LG. Severe viral infection and the kidney: lessons learned from the H1N1 pandemic. *Intensive Care Med*. 2011;37(5):729-31.
171. Birkelo BC, Parr SK, Perkins AM, Greevy RA, Jr., Hung AM, Shah SC, et al. Comparison of COVID-19 versus influenza on the incidence, features, and recovery from acute kidney injury in hospitalized United States Veterans. *Kidney Int*. 2021;100(4):894-905.
172. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):151-60.
173. Kormann R, Jacquot A, Alla A, Corbel A, Koszutski M, Voirin P, et al. Coronavirus disease 2019: acute Fanconi syndrome precedes acute kidney injury. *Clin Kidney J*. 2020;13(3):362-70.
174. Werion A, Belkhir L, Perrot M, Schmit G, Aydin S, Chen Z, et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int*. 2020;98(5):1296-307.
175. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339-52.

176. Alenezi FK, Almeshari MA, Mahida R, Bangash MN, Thickett DR, Patel JM. 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. *Ren Fail.* 2021;43(1):1621-33.
177. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829-38.
178. Fu EL, Janse RJ, de Jong Y, van der Endt VHW, Milders J, van der Willik EM, et al. Acute kidney injury and kidney replacement therapy in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J.* 2020;13(4):550-63.
179. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *Bmj.* 2020;369:m1996.
180. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Baweja M, et al. Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020.
181. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. *Kidney360.* 2020;1(7):614-22.
182. Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson AK, Maddukuri G, Al-Aly Z. Acute Kidney Injury in a National Cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;16(1):14-25.
183. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ, Jr., Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(12):747-64.
184. Chen W, Caplin N, El Shamy O, Sharma S, Sourial MY, Ross MJ, et al. Use of peritoneal dialysis for acute kidney injury during the COVID-19 pandemic in New York City: a multicenter observational study. *Kidney Int.* 2021;100(1):2-5.
185. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):738-42.
186. Procaccini FL, Alcázar Arroyo R, Albalade Ramón M, Torres Aguilera E, Martín Navarro J, Ryan Murua P, et al. Acute kidney injury in 3182 patients admitted with COVID-19: a single-center, retrospective, case-control study. *Clin Kidney J.* 2021;14(6):1557-69.

187. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M, Sakhiya V, Hong S, et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98(6):1530-39.
188. Lu JY, Babatsikos I, Fisher MC, Hou W, Duong TQ. Longitudinal Clinical Profiles of Hospital vs. Community-Acquired Acute Kidney Injury in COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:647023.
189. Lu JY, Buczek A, Fleysler R, Hoogenboom WS, Hou W, Rodriguez CJ, et al. Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19 With Acute Kidney Injury and Acute Cardiac Injury. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:798897.
190. Lin L, Wang X, Ren J, Sun Y, Yu R, Li K, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(11):e042573.
191. Lu JY, Boparai MS, Shi C, Henninger EM, Rangareddy M, Veeraraghavan S, et al. Long-term outcomes of COVID-19 survivors with hospital AKI: association with time to recovery from AKI. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2023;38(10):2160-69.
192. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *Jama.* 2002;288(19):2421-31.
193. James MT, Ghali WA, Tonelli M, Faris P, Knudtson ML, Pannu N, et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. *Kidney Int.* 2010;78(8):803-9.
194. Coca SG. Outcomes and renal function trajectory after acute kidney injury: the narrow road to perdition. *Kidney Int.* 2017;92(2):288-91.
195. Haines RW, Powell-Tuck J, Leonard H, Crichton S, Ostermann M. Long-term kidney function of patients discharged from hospital after an intensive care admission: observational cohort study. *Sci Rep.* 2021;11(1):9928.
196. Gu X, Huang L, Cui D, Wang Y, Wang Y, Xu J, et al. Association of acute kidney injury with 1-year outcome of kidney function in hospital survivors with COVID-19: A cohort study. *eBioMedicine.* 2022;76.
197. Nugent J, Aklilu A, Yamamoto Y, Simonov M, Li F, Biswas A, et al. Assessment of Acute Kidney Injury and Longitudinal Kidney Function After Hospital Discharge Among Patients With and Without COVID-19. *JAMA Network Open.* 2021;4(3):e211095-e95.
198. Hsu CM, Gupta S, Tighiouart H, Goyal N, Faugno AJ, Tariq A, et al. Kidney Recovery and Death in Critically Ill Patients With COVID-19-

- Associated Acute Kidney Injury Treated With Dialysis: The STOP-COVID Cohort Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2022;79(3):404-16.e1. 199.
- Ribeiro HS, Frediani MM, Busatto GF, Carvalho CRR, Marçal LJ, Santa Catharina GP, et al. Long-Term Kidney Function of COVID-19 Survivors: A Prospective Cohort Study: TH-PO1161. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2024;35(10S).
200. Schmidt-Lauber C, Hänzelmann S, Schunk S, Petersen EL, Alabdo A, Lindenmeyer M, et al. Kidney outcome after mild to moderate COVID-19. *Nephrol Dial Transplant*. 2023;38(9):2031-40.

3. Objetivos

Geral:

Avaliar a sobrevida em curto (90 dias) e longo prazo (1 ano) de uma amostra de pacientes críticos com COVID-19 e IRA com necessidade de consultoria nefrológica (IRA-CN) em um hospital terciário.

Específicos:


- a) Descrever o perfil clínico e laboratorial dos pacientes, os estágios da IRA e a necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) durante a hospitalização
- b) Avaliar a recuperação da função renal ou a necessidade de diálise após a alta hospitalar e no acompanhamento de um ano
- c) Comparar as taxas de filtração glomerular estimada no basal, na alta hospitalar e após 1 ano do diagnóstico de COVID-19

Acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients in a tertiary hospital: short and long-term kidney and patient outcomes


Injúria renal aguda em pacientes críticos com COVID-19 em um hospital terciário: desfechos renais e de pacientes a curto e longo prazo


Authors

Juliana Alves Manhães de


Andrade^{1,2} 


Gisele Meinerz^{1,3} 


Raphael Palma^{1,2} 


Eduardo Rech¹ 


Marco Antônio Vinciprova

Dall'Agnes³ 

Cristiane Bundchen³ 

Fernanda Bordignon Nunes² 

Gisele Branchini² 

Elizete Keitel^{1,2} 

¹Santa Casa de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

²Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, Porto Alegre, RS, Brazil.

³Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Submitted on: 06/05/2024.

Approved on: 09/16/2024.

Published on: mm/dd/2024.

Correspondence to:

Gisele Meinerz.

Email: giselemeinerz@icloud.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2024-0107en>

ABSTRACT

Introduction: Acute kidney injury (AKI) in the setting of COVID-19 is associated with worse clinical and renal outcomes, with limited long-term data. **Aim:** To evaluate critically ill COVID-19 patients with AKI that required nephrologist consultation (NC-AKI) in a tertiary hospital. **Methods:** Prospective single-center cohort of critically ill COVID-19 adult patients with NC-AKI from May 1st, 2020, to April 30th, 2021. Kidney replacement therapy (KRT), recovery of kidney function, and death at 90-day and 1-year follow-up were evaluated. **Results:** 360 patients were included, 60.6% were male, median age was 66.0 (57.0–72.0) years, 38.1% had diabetes, and 68.6% had hypertension. AKI stages 1, 2, and 3 were detected in 3.6%, 5.6%, and 90.8% of patients, respectively. KRT was indicated in 90% of patients. At the 90-day follow-up, 88.1% of patients died and 10.0% had recovered kidney function. Female gender ($p = 0.047$), older age ($p = 0.047$), AKI stage 3 ($p = 0.005$), requirement of KRT ($p < 0.0001$), mechanical ventilation ($p < 0.0001$), and superimposed bacterial infection ($p < 0.0001$) were significantly associated death within 90 days. At 1 year, mortality was 89.3%. Amongst surviving patients, 72% recovered kidney function, although with significantly lower eGFR compared to baseline (85.5 ± 23.6 vs. 65.9 ± 24.8 mL/min, $p = 0.003$). **Conclusion:** Critically ill COVID-19 patients with NC-AKI presented a high frequency of AKI stage 3 and KRT requirement, with a high 90-day mortality. Surviving patients had high rates of recovery of kidney function, with a lower eGFR at one-year follow-up compared to baseline.

Keywords: COVID-19; Acute Kidney Injury; Mortality.

RESUMO

Introdução: IRA no contexto da COVID-19 associa-se a piores desfechos clínicos e renais, com dados limitados de longo prazo. **Objetivo:** Avaliar pacientes críticos com COVID-19 e IRA com necessidade de consultoria nefrológica (IRA-CN) em hospital terciário. **Métodos:** Coorte prospectiva de centro único de pacientes adultos críticos com COVID-19 com IRA-CN de 01/05/2020 a 30/04/2021. Avaliou-se terapia renal substitutiva (TRS), recuperação da função renal e óbito em 90 dias e 1 ano. **Resultados:** Incluímos 360 pacientes, 60,6% homens, idade mediana de 66,0 (57,0–72,0) anos, 38,1% com diabetes, 68,6% com hipertensão. Detectamos estágios 1, 2 e 3 de IRA em 3,6%, 5,6% e 90,8% dos pacientes, respectivamente. TRS foi indicada em 90% dos pacientes. No acompanhamento de 90 dias, 88,1% dos indivíduos morreram e 10,0% haviam recuperado a função renal. Sexo feminino ($p = 0,047$), idade avançada ($p = 0,047$), IRA estágio 3 ($p = 0,005$), necessidade de TRS ($p < 0,0001$), ventilação mecânica ($p < 0,0001$) e infecção bacteriana sobreposta ($p < 0,0001$) foram significativamente associados a óbito em 90 dias. Em um ano, a mortalidade foi 89,3%. Entre os sobreviventes, 72% dos pacientes recuperaram função renal, embora com TFGe significativamente menor ao valor basal ($85,5 \pm 23,6$ vs. $65,9 \pm 24,8$ mL/min; $p = 0,003$). **Conclusão:** Pacientes críticos com COVID-19 com IRA-CN apresentaram alta frequência de IRA estágio 3 e necessidade de TRS, com elevada mortalidade em 90 dias. Pacientes sobreviventes apresentaram altas taxas de recuperação da função renal, com TFGe menor em um ano de acompanhamento comparado ao valor basal.

Descritores: COVID-19; Injúria Renal Aguda; Mortalidade.



INTRODUCTION

Coronavirus disease-19 (COVID-19) became a health emergency a few months after the first case was described in Wuhan, China, in December 2019. Acute kidney injury (AKI) in the setting of COVID-19 infection is associated with worse clinical and renal outcomes¹⁻⁴. Possible mechanisms for kidney damage include direct and indirect viral effects⁵, interacting with common and known risk factors for AKI⁶.

The demonstration of viral RNA⁷⁻⁹ and live virus⁷ in kidney biopsies supports the hypothesis of a direct tropism of SARS-CoV-2 to the proximal tubule cells and podocytes, possibly via angiotensin-converting enzyme-2 receptor expressed in these cells¹⁰. SARS-CoV-2 is a cytopathic virus that can directly induce renal tubular injury during infection and replication, and the immune response can promote fibrosis and apoptosis⁵. Acute tubular necrosis (ATN)^{11,12}, thrombotic microangiopathy, and collapsing focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) are reported histopathological findings⁶.

The indirect effects are those associated with critical illnesses, including hemodynamic instability, hypovolemia, hypoxia, cytokine storm, rhabdomyolysis, nephrotoxins exposure, endothelial dysfunction, coagulopathy, superimposed infections, and organ crosstalk^{5,13}. Clinical and autopsy reports indicate that SARS-CoV-2 infection induces a hypercoagulation state that increases the risk of blot clots, including pulmonary, splenic, and renal infarction⁶.

The reported incidence of AKI in patients with COVID-19, especially those who are hospitalized, varies depending upon the severity of disease in the group of patients analyzed. In two large observational studies with over 5,000 patients hospitalized with COVID-19, AKI was reported in 32 to 37% of patients^{14,15}. Approximately half of patients with AKI did not achieve complete recovery of kidney function by hospital discharge¹⁴. Independent predictors of AKI include age, race, gender, obesity, diabetes, hypertension, cardiovascular disease, low baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR), higher interleukin-6 (IL-6) levels, or requirement of mechanical ventilation and vasoactive drugs^{14,15}.

There are limited data on AKI progression and long-term outcomes in critically ill patients with COVID-19. Most reports evaluated in-hospital outcomes^{13,14} and up to 90-day^{16,17} outcomes, with fewer studies having

longer follow-up^{4,18}. As AKI is a clinically significant risk factor for chronic kidney disease (CKD), long-term sequelae of COVID-19-associated AKI warrants further investigation.

Our goal was to describe the clinical and laboratorial profile and subsequent clinical course of a sample of critically ill patients with COVID-19 and AKI that required a nephrologist consultation in a tertiary hospital. The main outcomes were 90-day mortality and recovery of kidney function, as well as survival and estimated glomerular filtration rate at one year.

METHODS

DESIGN

We conducted a prospective cohort study with adult patients admitted to the Intensive Care Units (ICUs) of a tertiary hospital in Southern Brazil due to COVID-19 infection between May 1st, 2020, and April 30th, 2021.

AIM

Our primary goal was to evaluate short (90-day) and long-term (1-year) survival of a sample of critically ill patients with COVID-19 and AKI that required a nephrologist consultation (NC-AKI) in a tertiary hospital. The secondary goal was to describe the patients' clinical and laboratorial profile, AKI stages, and need for kidney replacement therapy (KRT) during hospitalization. Lastly, the recovery of kidney function or dialysis need after hospital discharge and at one-year follow-up was evaluated.

PATIENTS

Adult (≥ 18 years old) patients with COVID-19 admitted to the ICU with NC-AKI. Patients with end-stage renal disease in chronic KRT were excluded.

ETHICS

The study was approved by the local ethics committee (protocol number: 4237991). An informed consent form was obtained from patients or their next of kin.

DATA COLLECTION

Clinical and laboratory data were extracted from electronic medical records (EMR). Demographic data included age, gender, and body mass index (BMI). Comorbidities such as hypertension (HTN), obesity, diabetes mellitus (DM), malignancy, and coronary artery disease (CAD) were registered. Laboratory tests

taken at admission and during follow-up included serum creatinine, C-reactive protein, D-dimer, ferritin, troponin-T, fibrinogen, lactate, and urinalysis.

DEFINITIONS

COVID-19 infection was confirmed by quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). Baseline creatinine level was defined as the mean creatinine value between 7 and 365 days before hospitalization retrieved from the EMR at the hospital or through the patient's family. If that information was lacking, the minimum creatinine value during hospitalization was used as the baseline creatinine. AKI stages were defined according to KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) criteria as follow: stage 1 as an increase in serum creatinine of 1.5–1.9 times the baseline value or an increase in serum creatinine of 0.3 mg/dL within 48 hours; stage 2 as an increase of 2–2.9 times the baseline value; and stage 3 as an increase of at least 3 times the baseline value. Urine output was not used for the definition of AKI due to the scarce documentation of this variable. Positive albuminuria was defined as 2+ (or 1 g/dL) on urinalysis since lower values could be due to either ATN or acute interstitial nephritis (AIN). Frequency and modality of KRT – intermittent, continuous, or both – were reported. Peritoneal dialysis was not performed. Recovery of kidney function was independence of dialysis or serum creatinine within 50% of baseline according to Acute Dialysis Quality Initiative¹⁹.

OUTCOMES AND FOLLOW-UP

The primary outcomes within 90 days after COVID-19 infection included death, recovery of kidney function, and kidney function impairment with requirement of maintenance dialysis. Surviving patients had serum creatinine analysis at discharge and at 12 months. They were contacted by phone call and asked about their clinical status. Those who had missing values of serum creatinine were invited to collect new blood samples. Glomerular filtration rates were calculated using the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) equation at baseline, discharge, and 12 months.

STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables are presented as median with interquartile range (IQR) or mean and standard

deviation (SD) according to their distribution. The normality assumption was verified by Shapiro-Wilk's test. Categorical variables are expressed as absolute values along with percentages. For association between demographic data, clinical characteristics, and laboratory findings and death at 90 days and 1 year, χ^2 test, Fisher's exact test, and Mann-Whitney U test were used according to the nature and distribution of the variables. Variables with $P < 0.20$ were included in the multivariate analyses. Survival curves were constructed with Kaplan-Meier and compared by log-rank test. Cox proportional hazards regression analysis was used to determine hazard ratios at follow-ups. Creatinine values and eGFR at baseline, discharge, and one year after COVID-19 infection were compared with ANOVA for repeating variables and Sidak for multiple comparisons. The IBM SPSS® v. 25 was used for data analysis. Statistic tests were two-sided, and levels of significance were 0.05.

RESULTS

In the study period, 1,403 adult patients with COVID-19 needed intensive care admission at our institution. Of those, 360 (25.6%) patients presented AKI and nephrology consultation was required, fulfilling the inclusion criteria (NC-AKI). Figure 1 shows the study flowchart. Table 1 presents the clinical and demographic characteristics: most patients (60.6%) were male, with a median age of 66.0 (57.0–72.0) years. Hypertension (68.6%), diabetes (38.1%), and obesity (39.4%) were the most frequent comorbidities. Median BMI was 29.0 (IQR 25.0–33.2) and mean baseline creatinine was 1.34 ± 0.98 mg/dL. Additionally, 102 (28.3%) patients had a documented smoking history.

During hospitalization, 352 (97.8%) patients required mechanical ventilation, 302 (84.1%) received anticoagulation protocol, 345 (96.1%) received steroids, and 351 (98.3%) presented superimposed bacterial infections.

AKI stages 1, 2, and 3 were detected in 13 (3.6%), 20 (5.6%), and 327 (90.8%) NC-AKI patients, respectively. There were no significant associations between baseline clinical comorbidities and AKI stages. Qualitative albuminuria ($\geq 2+$) on urine dipstick was detected in 106 (29.3%) patients.

KRT was indicated for 324 (90.0%) patients and performed in 314 (87.2%): 10 (2.8%) patients did not have hemodynamic conditions to undergo

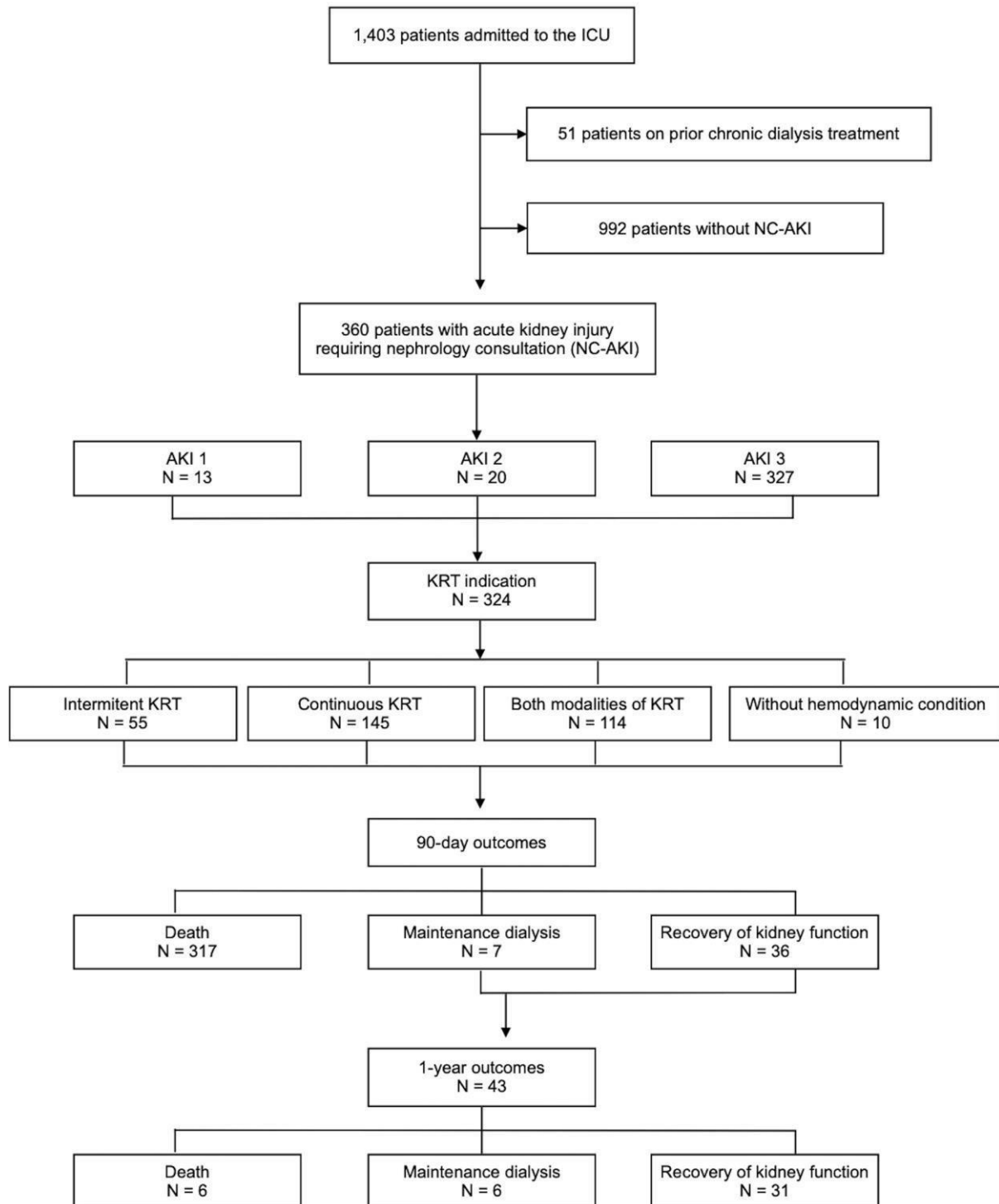


Figure 1. Flowchart of patients with COVID-19 hospitalized in the ICU during the study period. Patients with acute kidney injury (AKI) requiring nephrology consultation (NC-AKI) were included in the analysis. Outcomes were collected at 90 days and 1 year.

dialysis treatment. Intermittent KRT was performed in 55 (17.5%) patients for a median of 5 (2.0–9.0) days; continuous therapy in 145 (46.2%) patients for a median of 7 (3.0–11.0) days; and 114 (36.2%) patients received both therapies.

90-DAY SURVIVAL

In the first 90 days after COVID-19 diagnosis, 317 (88.1%) patients died, all during hospitalization.

Cumulative 90-day survival is presented in Figure 2. Female gender ($p = 0.047$), older age ($p < 0.001$),

TABLE 1 CHARACTERISTICS OF CRITICALLY ILL COVID-19 PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY THAT REQUIRED NEPHROLOGY CONSULTATION IN A TERTIARY HOSPITAL

N = 360	
Baseline characteristics	
Male gender (N,%)	218 (60.6)
Age (years) (median, IQR)	66.0 (57.0–72.0)
BMI (kg/m ²) (median, IQR)	29.0 (25.0–33.2)
Baseline creatinine (mg/dL) (mean, SD)	1.34 (0.98)
Comorbidities (N,%)	
Hypertension	247 (68.6)
Diabetes mellitus	137 (38.1)
Obesity	142 (39.4)
Malignancy	64 (17.8)
Organ transplant recipients	59 (16.4)
Ischemic cardiopathy	61 (16.9)
Hospitalization factors	
Albuminuria (2 ⁺)	106 (29.3)
AKI Stage (N,%)	
Stage 1	13 (3.6)
Stage 2	20 (5.6)
Stage 3	327 (90.8)
KRT (N,%)	
Yes	314 (87.2)
No (without hemodynamic conditions)	10 (2.8)
No indication	36 (10.0)
Mechanical ventilation, (N,%)	352 (97.8)
Laboratorial data (median, IQR)	
CPK (U/L)	219.0 (89.0–658.0)
D-dimer (mg/L)	4.4 (1.8–4.4)
Ferritin (ng/mL)	1625 (848–2584)
Fibrinogen (mg/dL)	529 (410–679)
Procalcitonin (ng/mL)	1.3 (0.4–3.6)
Lactate (mmol/L)	3.7 (2.7–6.3)
C-reactive protein (mg/dL)	266.4 (214.1–332.8)
Troponin (pg/mL)	45.9 (11.4–300.7)

Abbreviations - BMI, body mass index; AKI, acute kidney injury; KRT, kidney replacement therapy; CPK, creatine phosphokinase; CRP, C reactive protein.

requirement of KRT ($p < 0.0001$), continuous KRT ($p < 0.0001$), AKI stage 3 ($p = 0.005$), malignancy ($p = 0.048$), mechanical ventilation ($p < 0.0001$), and superimposed bacterial infection ($p < 0.0001$) were significantly associated with death at 90 days (Table 2). The multivariate analysis for death at 90 days included variables with $p < 0.20$: age, gender, neoplasm, anticoagulation, mechanical ventilation, steroids, superimposed infection, dialysis, and C reactive protein. Table 3 shows the variables that remained associated with death at 90 days: older

age [HR 1.015 (1.006–1.025), $p = 0.002$], female gender [HR 1.325 (1.059–1.659), $p = 0.014$], and dialysis requirement [HR 3.017 (1.435–6.342), $p = 0.004$].

Figure 3 displays the 90-day survival, comparing patients that underwent KRT with those that did not require dialysis and those that did not have hemodynamic conditions to initiate therapy (median survival 23 vs. 31 vs. 11 days, respectively ($p = 0.004$, log rank 11.1)). Of the 314 patients that underwent KRT, the 90-day median survival was lower in those that required continuous therapy compared to those that underwent intermittent dialysis only or that received both modalities (19 vs. 31 vs. 27 days, respectively ($p < 0.0001$, log rank 36.5)).

90-DAY RENAL OUTCOMES

Forty-three (11.9%) patients survived beyond 90 days. At discharge, 7 (1.9%) remained on KRT and 36 (10%) had recovery of kidney function (RKF). There was an association of RKF at 90 days with no dialysis requirement ($p = 0.024$), anticoagulation ($p = 0.036$), and steroids use ($p = 0.022$). On multivariate analysis, only no KRT requirement remained significantly associated with RKF (HR 2.14, 95%CI 1.44–3.17, $p = 0.009$). Time to recovery of kidney function according to AKI stages is presented in Figure 4.

KRT requirement, KRT dependence, and death were grouped as major adverse kidney events (MAKE) for composite analysis. A multivariate analysis with age, gender, diabetes, hypertension, obesity, neoplasm, ischemic cardiopathy, steroids, anticoagulation, and baseline creatinine yielded a significant association

with female gender (HR 1.256, 95%CI 1.01–1.56, $p = 0.041$), older age (HR 1.01, 95%CI 1.003–1.022, $p = 0.009$), and higher baseline creatinine (HR 1.14, 95%CI 1.03–1.27, $p = 0.009$).

ONE-YEAR FOLLOW-UP

The 43 patients that survived beyond 90 days were followed-up for 1 year: 6 (14%) died, 6 (14%) were receiving KRT (2 initiated and 4 remained), and 31 (72%) were free from dialysis. There were no significant associations of clinical variables with 1-year death.

Six (14%) patients that recovered kidney function had missing values of creatinine at one year. In the remaining 25 (58.1%) patients, the mean eGFR did not differ between baseline and discharge, but was

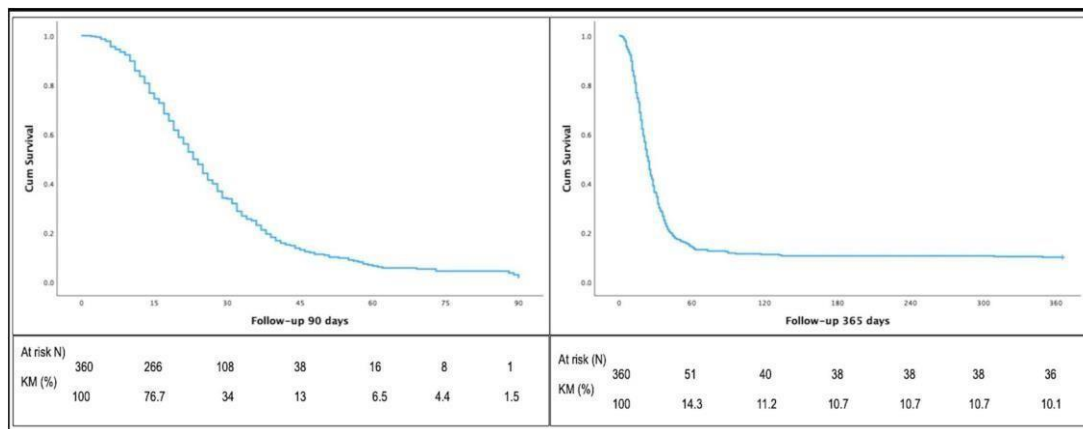


Figure 2. Left panel, 90-day survival of critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury that required nephrology consultation. Right panel, 365-day survival of COVID-19 critically ill patients with acute kidney injury that required nephrology consultation.

TABLE 2	RISK FACTORS FOR DEATH AT INJURY THAT REQUIRED NEPH	90-DAYS FOLLOW-UP OF CRITICALLY ILL COVID-19 PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY		
		Survival (N = 43)	Death (N = 317)	P value
	Male gender (%)	32 (74.4)	186 (58.7)	0.047
	Age (mean, DP)	57.7 (13.2)	64.8 (12.1)	0.001
	BMI (Median, IQR)	30.4 (34.3–25.4)	28.7 (32.8–25.0)	0.466
	AKI stage (N,%)			
	Stage 1	5 (11.6)	8 (2.5)	0.005
	Stage 2	4 (9.3)	16 (5.0)	
	Stage 3	34 (79.1)	293 (92.4)	
	KRT (N,%)			
	Yes	31 (72.1)	283 (89.3)	<0.001
	No condition	0	10 (3.2)	
	No indication	12 (27.9)	24 (7.6)	
	KRT modality (N,%)			
	Intermittent	15 (34.8)	40 (12.6)	<0.001
	Continuous	2 (4.7)	143 (45.1)	
	Both	14 (32.6)	100 (31.5)	
	Obesity (N,%)	23 (53.5)	119 (42.8)	0.189
	Hypertension (N,%)	28 (65.1)	219 (69.1)	0.603
	Diabetes mellitus (N,%)	15 (34.9)	122 (38.5)	0.739
	Malignancy (N,%)	3 (7.0)	61 (19.2)	0.048
	Ischemic cardiopathy (N,%)	6 (14.6)	55 (17.4)	0.657
	Organ transplant (N,%)	9 (20.9)	50 (36.3)	0.391
	Mechanical ventilation (N,%)	37 (86.0)	314 (99.4)	<0.001
	Anticoagulation	32 (74.4)	270 (85.4)	0.063
	Superimposed infection	38 (88.4)	313 (99.7)	<0.001
	Albuminuria (N,%)	15 (34.9)	91 (28.7)	0.347
	CPK (U/L) (median, IQR)	141 (80–334)	227 (95–660)	0.160
	D-dimer (mg/L) (median, IQR)	4.4 (2.1–4.4)	4.4 (1.7–4.4)	0.404
	Ferritin (ng/mL) (mean, SD)	1643 (1746.7)	3350 (7256.7)	0.023
	Fibrinogen (mg/dL) (mean, SD)	456.7 (244.7)	553.7 (192.6)	0.035
	Lactate (mmol/dL) (mean, SD)	3 (1.1)	5.6 (4.1)	<0.001
	Procalcitonin (ng/mL) (median, IQR)	0.8 (0.3–2.0)	1.4 (0.4–4.1)	0.119
	CRP (mg/L) (median, IQR)	269.5 (203.8–311.8)	266.2 (217.3–335.1)	0.312
	Troponin (pg/mL) (median, IQR)	29.1 (1.4–143.0)	54.3 (11.7–350.0)	0.179

Abbreviations - BMI, body mass index; AKI, acute kidney injury; KRT, kidney replacement therapy; CPK, creatine phosphokinase; CRP, C reactive protein.

TABLE 3 VARIABLES ASSOCIATED WITH DEATH AT 90 DAY FOLLOW-UP OF CRITICALLY ILL COVID-19 PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY REQUIRING NEPHROLOGY CONSULTATION

Death 90 days	Univariate			Multivariate		
	p	HR	CI 95%	p	HR	CI 95%
Age	0.006	1.014	1.004–1.024	0.002	1.015	1.006–1.025
Female gender	0.028	1.290	1.028–1.619	0.014	1.325	1.059–1.659
Dialysis						
Yes	0.004	2.962	1.406–6.239	0.004	3.017	1.435–6.342
No indication		1.000			1.000	

Note – Variables included in the model with no significant association on multivariate analysis: neoplasm, anticoagulation, mechanical ventilation, superimposed infection, steroid use, and C reactive protein.

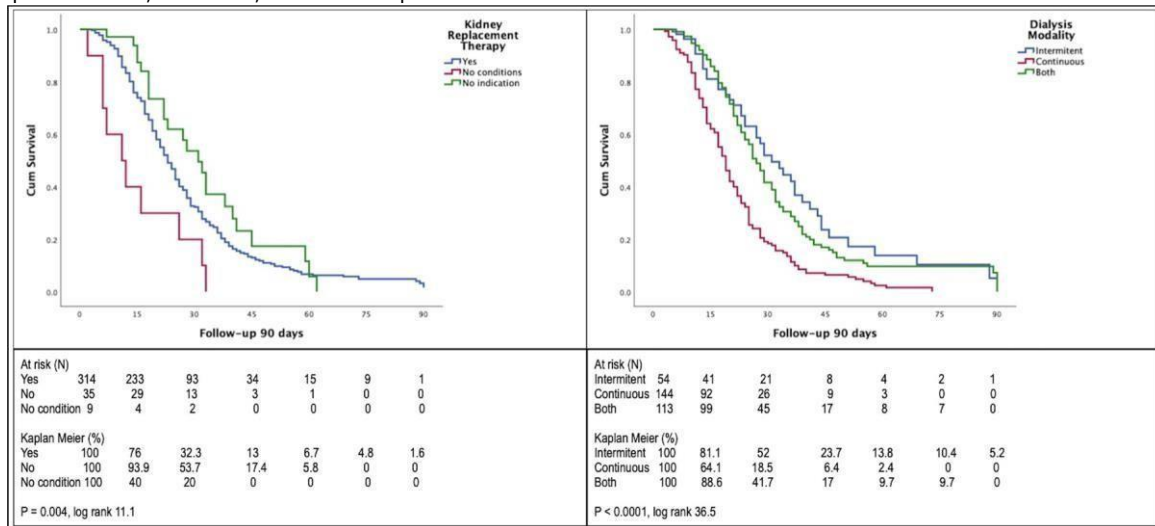
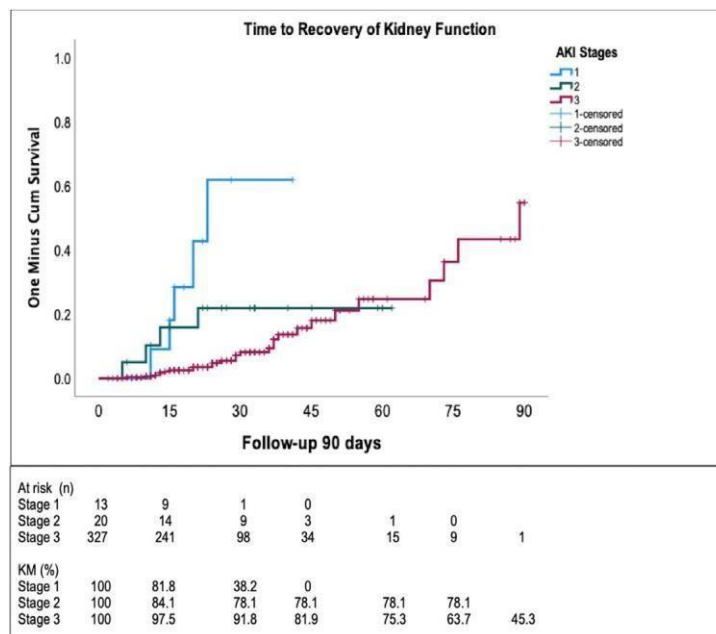


Figure 3. Left panel, 90-day survival of critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury stratified by kidney replacement therapy requirement. Right panel, 90-day survival of critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury that required kidney replacement therapy stratified by dialysis modality.



Notes – Stage 1: 5/13 (38.2%) patients had RKF in a median follow-up of 16.0 (13.0-21.5) days. Stage 2: 4/20 (20%) patients had RKF in a median follow-up of 11.5 (6.2-19.0) days. Stage 3: 27/327 (8.25%) patients had RKF in a median follow-up of 29.0 (15.0-45.0) days (log rank 30.6, p < 0.001).

Figure 4. Time to recovery of kidney function (RKF) according to acute kidney injury (AKI) stages in patients that required nephrology consultation.

TABLE 4 COMPARISON OF eGFR AT BASELINE, HOSPITAL DISCHARGE, AND ONE YEAR AFTER COVID-19 DIAGNOSIS IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY REQUIRING NEPHROLOGY CONSULTATION (N=43)

eGFR (ml/min)	Mean, SD	P value
Baseline	85.5 ± 23.6 ^a	0.003
Hospital discharge	81.7 ± 29.5 ^a	
One-year follow-up	65.9 ± 24.8 ^b	

Abbreviations - eGFR, estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI). Post-hoc Sidak test (p > 0.05).

significantly lower at 1-year follow-up (85.5 ± 23.6 vs. 81.7 ± 29.5 vs. 65.9 ± 24.8, p = 0.003) (Table 4).

DISCUSSION

In this prospective single-center cohort study we described critically ill COVID-19 patients with AKI that required nephrologist consultation (NC-AKI) in the ICUs of a tertiary hospital, representing 25% of ICU admissions. Most patients were male, in their sixth decade of life, with hypertension. The majority of patients presented stage 3 AKI and required kidney replacement therapy (KRT). Mortality within 90 days of follow-up was high. Amongst the surviving patients, most had recovery of kidney function at one-year follow-up, although with lower eGFR compared to baseline.

Our NC-AKI frequency was similar to other studies (22–36%)^{1,4,14,15} and lower than other Brazilian reports (55%)^{20,21}. The reported incidence of AKI depends on the severity of disease, the need for hospitalization, the criteria adopted to define AKI, and the study design, and has changed over time as more data on the extrapulmonary implications of this new disease have become available²².

The pathogenic mechanism by which SARS-CoV-2 affects the kidney is likely multifactorial, involving both viral effects⁵ and known risk factors for AKI⁶. The most frequent kidney biopsy finding in COVID-19 patients is acute tubular injury^{11,12}, reflecting the numerous indirect causes of AKI seen in critical illness. These include hemodynamic instability, acute respiratory distress syndrome, exposure to nephrotoxins, hypoxia, cytokine storm, rhabdomyolysis, and secondary infections^{5,13}. Additionally, detection of SARS-CoV-2 RNA^{7–9} and live virus⁷ in the kidney supports the hypothesis that the virus may directly target the kidneys via

angiotensin-converting enzyme-2 receptors found in the proximal tubule cells and podocytes¹⁰. Its cytopathic effects can induce renal tubular injury during infection and replication, and the immune response can promote fibrosis and apoptosis⁵.

Our patients demographic data (gender, age, and comorbidities) were similar to other Brazilian reports^{20,21}, aligned with the main risk factors associated with disease severity^{15,23,24}. We focused on ICU patients that required nephrological consultation during a surge that required 3-fold augmentation of the hospital's capacity to receive referrals from lower resource settings. Nearly all patients were on mechanical ventilation, received steroids and anticoagulation drugs, and presented superimposed bacterial infections. The use of nephrotoxic drugs was abundant. Hence, the elevated incidence of stage

3 AKI was not surprising, although higher than in previous studies (90% vs. 10–42%^{1,14,15,25}).

The need for KRT was also higher than in most studies (90 vs. 10–33%^{14,15,24,25}), probably explained by the baseline comorbidities, AKI, and disease severity. The mean baseline creatinine of 1.34 mg/dL may reflect a higher prevalence of CKD on the study population.

We found that older age, AKI stage 3, KRT requirement, continuous KRT, and mechanical ventilation were all associated with risk of death at 90 days, consistent with the patients' severe clinical conditions and with other reports^{14,15,21,25}. The COVID-19-associated AKI-KRT mortality has been reported as higher compared to critically ill patients without COVID-19²⁶. These differences in outcomes may reflect the severe multiorgan failure associated with COVID-19 during the initial surge before the advent of vaccines^{17,25}. Moreover, many of the studies of AKI among patients with COVID-19, including ours, have been conducted in academic hospitals, which tend to receive patients with more severe disease^{15,16}. Our in-hospital mortality was 88%, which is high compared to other studies involving critically ill COVID-19 patients (33–50%)^{2,20,21,24,25}.

Factors such as age, race, gender, obesity, diabetes, hypertension, cardiovascular disease, low eGFR, high IL-6 levels, mechanical ventilation, and vasoactive drugs have been identified as independent predictors of AKI^{14,15}. Approximately 35–50%^{1,14} of patients hospitalized with COVID-19 and AKI do not fully recover their kidney function by hospital discharge.

In our study, 12% of individuals were alive at 90 days after COVID-19 diagnosis, and 83% of these had RKF. The lack of a standardized definition for AKI recovery complicates comparison between studies. Some authors consider KFR as cessation of KRT, reporting rates of 41–92%^{16,17,25,27} among surviving patients. Ng et al.²⁸ reported that 74% of their patients had RKF, defined as a decline of 33% from the peak admission serum creatinine level.

Although short-term outcomes of patients with AKI are widely reported^{29–32}, data on long-term follow up of COVID-19 survivors with in-hospital AKI are more limited^{4,18,33}. The presence of lung fibrosis observed after pulmonary infections from other coronavirus strains³⁴ has raised concerns that COVID-19-associated AKI might induce tubulointerstitial fibrosis³⁵, a potential pathway for progression from AKI to CKD^{36,37}. The long-term decline in kidney function after AKI has been described in specific scenarios, such as patients discharged after ICU admission or those who underwent coronary angiography^{38,39}. Understanding how COVID-19-related AKI impacts the long-term trajectory of kidney function can help clinicians tailor specific and thorough monitoring plans for managing kidney disease for recovering patients.

At one year follow up, 14% of survivors remained on KRT, another 14% died, and 72% were free from dialysis. Renal function analysis of this later subgroup showed that eGFR did not differ from baseline to hospital discharge. We have to consider the possibility of lower eGFR accuracy due to loss of muscular mass in the majority of patients. However, median eGFR one-year post-diagnosis was lower than both baseline and discharge levels, indicating partial recovery of kidney function.

The strengths of our study include its prospective nature and the assessment of patient survival and renal outcomes up to one year after COVID-19 infection. The limitations include the single-center nature with a population that required nephrological consultation, therefore limiting the generalizability of findings. Also, we recognize that the lack of measurement of urinary output for AKI staging, the use of qualitative albuminuria, and the missing creatinine measurements prior to hospitalization to define baseline eGFR are shortfalls in our analysis. Furthermore, some patients with AKI stage 1 and stage 2 may have been omitted from nephrological consultation by a possible brief

self-limiting kidney injury. Another relevant aspect is the lack of a control group of patients with severe COVID-19 who did not develop AKI.

In conclusion, critically ill COVID-19 patients with NC-AKI presented a high frequency of AKI stage 3 and KRT requirement, with a high 90-day mortality. Surviving patients had high rates of recovery of kidney function, with lower eGFR at one-year follow-up compared to baseline.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors contributed substantially to the development of this manuscript. JAMA and EK led the conceptualization, curation, analysis, data administration, supervision, writing and review of the manuscript. RP, ER, MADA contributed to methodology, investigation and data curation. CB contributed to data curation, methodology and formal analysis. FN and GB contributed in conceptualization, methodology and review of the manuscript. GM contributed to data analysis, writing and review of the manuscript. All authors approved the final version.

CONFLICT OF INTEREST

The authors do not have any conflicts of interest to declare.

REFERENCES

1. Diebold M, Schaub S, Landmann E, Steiger J, Dickenmann M. Acute kidney injury in patients with COVID-19: a retrospective cohort study from Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2021;151(910):w20482. doi: <http://doi.org/10.4414/sm.w.2021.20482>. PubMed PMID: 33706383.
2. Piñeiro GJ, Molina-Andújar A, Hermida E, Blasco M, Quintana LF, Rojas GM, et al. Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. *J Nephrol.* 2021;34(2):285–93. doi: <http://doi.org/10.1007/s40620-020-00918-7>. PubMed PMID: 33387345.
3. Walendy V, Girndt M, Greinert D. COVID-19 and acute kidney injury in German hospitals 2020. *PLoS One.* 2022;17(6):e0264510. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0264510>. PubMed PMID: 35679275.
4. Lu JY, Boparai MS, Shi C, Henninger EM, Rangareddy M, Veeraghavan S, et al. Long-term outcomes of COVID-19 survivors with hospital AKI: association with time to recovery from AKI. *Nephrol Dial Transplant.* 2023;38(10):2160–9. doi: <http://doi.org/10.1093/ndt/gfad020>. PubMed PMID: 36702551.
5. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Zhang J, Yang H, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):2506. doi: <http://doi.org/10.1038/s41467-021-22781-1>. PubMed PMID: 33947851.
6. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(7):1380–3. doi: <http://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>. PubMed PMID: 32366514.

7. Braun F, Lütgehetmann M, Pfeufferle S, Wong MN, Carsten A, Lindenmeyer MT, et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet*. 2020;396(10251):597–8. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31759-1](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31759-1). PubMed PMID: 32818439.
8. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020;1(6):e245–53. doi: [http://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30115-4](http://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30115-4). PubMed PMID: 32844161.
9. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Spermhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590–2. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>. PubMed PMID: 32402155.
10. 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. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>. PubMed PMID: 32142651.
11. Santoriello D, Khairallah P, Bomback AS, Xu K, Kudose S, Batal I, et al. Postmortem kidney pathology findings in patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):2158–67. doi: <http://doi.org/10.1681/ASN.2020050744>. PubMed PMID: 32727719.
12. Sharma P, Uppal NN, Wanchoo R, Shah HH, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19-associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(9):1948–58. doi: <http://doi.org/10.1681/ASN.2020050699>. PubMed PMID: 32660970.
13. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829–38. doi: <http://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>. PubMed PMID: 32247631.
14. Bowe B, Cai M, Xie Y, Gibson AK, Maddukuri G, Al-Aly Z. Acute kidney injury in a national cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;16(1):14–25. doi: <http://doi.org/10.2215/CJN.09610620>. PubMed PMID: 33199414.
15. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(1):209–18. doi: <http://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>. PubMed PMID: 32416116.
16. Stevens JS, King KL, Robbins-Juarez SY, Khairallah P, Toma K, Alvarado Verdusco H, et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244131. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0244131>. PubMed PMID: 33370368.
17. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI treated with renal replacement therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):161–76. doi: <http://doi.org/10.1681/ASN.2020060897>. PubMed PMID: 33067383.
18. Tan BWL, Tan BWQ, Tan ALM, Schriver ER, Gutiérrez- Sacristán A, Das P, et al. Long-term kidney function recovery and mortality after COVID-19-associated acute kidney injury: an international multi-centre observational cohort study. *EclinicalMedicine*. 2023;55:101724. doi: <http://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101724>. PubMed PMID: 36381999.
19. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R, Mehta RL. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol*. 2013;182:1–4. doi: <http://doi.org/10.1159/000349961>. PubMed PMID: 23689651.
20. Costa RL, Sória TC, Salles EF, Gerech AV, Corvisier MF, Menezes MAM, et al. Acute kidney injury in patients with Covid-19 in a Brazilian ICU: incidence, predictors and in-hospital mortality. *J Bras Nefrol*. 2021;43(3):349–58. doi: <http://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2020-0144>. PubMed PMID: 33570081.
21. Neves P, Sato VAH, Mohrbacher S, Ferreira BMC, Oliveira ÉS, Pereira LVB, et al. Acute kidney injury due to COVID-19 in intensive care unit: an analysis from a Latin-American Center. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:620050. doi: <http://doi.org/10.3389/fmed.2021.620050>. PubMed PMID: 34150790.
22. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1339–48. doi: <http://doi.org/10.1007/s00134-020-06153-9>. PubMed PMID: 32533197.
23. Lin L, Wang X, Ren J, Sun Y, Yu R, Li K, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(11):e042573. doi: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-042573>. PubMed PMID: 33172950.
24. Arenas CL, Forero ACP, Ángel DCV, López PMR, Diaz LVG, Aguilar DKN, et al. Risk factors for acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Brazilian Journal of Nephrology*. 2023;46(2):e20230056. doi: <http://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2023-0056gen>. PubMed PMID: 38078832.
25. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):151–60. doi: <http://doi.org/10.1681/ASN.2020050615>. PubMed PMID: 32883700.
26. Strohbehn IA, Zhao S, Seethapathy H, Lee M, Rusibamayila N, Allegretti AS, et al. Acute Kidney Injury Incidence, Recovery, and Long-term Kidney Outcomes Among Hospitalized Patients With COVID-19 and Influenza. *Kidney Int Rep*. 2021;6(10):2565–74. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.07.008>. PubMed PMID: 34307971.
27. Stockmann H, Hardenberg JB, Aigner A, Hinze C, Gotthardt I, Stier B, et al. High rates of long-term renal recovery in survivors of coronavirus disease 2019-associated acute kidney injury requiring kidney replacement therapy. *Kidney Int*. 2021;99(4):1021–2. doi: <http://doi.org/10.1016/j.kint.2021.01.005>. PubMed PMID: 33515574.
28. Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M, Sakhiya V, Hong S, et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(6):1530–9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.030>. PubMed PMID: 32810523.
29. Legrand M, Bell S, Forni L, Joannidis M, Koyner JL, Liu K, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(11):751–64. doi: <http://doi.org/10.1038/s41581-021-00452-0>. PubMed PMID: 34226718.
30. Lu JY, Babatsikos I, Fisher MC, Hou W, Duong TQ. Longitudinal Clinical Profiles of Hospital vs. Community-Acquired Acute Kidney Injury in COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:647023. doi: <http://doi.org/10.3389/fmed.2021.647023>. PubMed PMID: 34124089.
31. Lu JY, Buczek A, Fleysler R, Hoogenboom WS, Hou W, Rodriguez CJ, et al. Outcomes of Hospitalized Patients With COVID-19 with acute kidney injury and acute cardiac injury. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:798897. doi: <http://doi.org/10.3389/fcvm.2021.798897>. PubMed PMID: 35242818.
32. Lu JY, Hou W, Duong TQ. Longitudinal prediction of hospital-acquired acute kidney injury in COVID-19: a two-center study. *Infection*. 2022;50(1):109–19. doi: <http://doi.org/10.1007/s15010-021-01646-1>. PubMed PMID: 34176087.
33. Nugent J, Aklilu A, Yamamoto Y, Simonov M, Li F, Biswas A, et al. Assessment of acute kidney injury and longitudinal kidney function after hospital discharge among patients with and without COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):e211095–95. doi: <http://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.1095>. PubMed PMID: 33688965.
34. Das KM, Lee EY, Singh R, Enani MA, Al Dossari K, Van Gorkom K, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging*. 2017;27(3):342–9. doi: http://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_469_16. PubMed PMID: 29089687.

35. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor Jr MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(12):747–64. doi: <http://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>. PubMed PMID: 33060844.
36. Wright Jr JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA.* 2002;288(19):2421–31. doi: <http://doi.org/10.1001/jama.288.19.2421>. PubMed PMID: 12435255.
37. Coca SG. Outcomes and renal function trajectory after acute kidney injury: the narrow road to perdition. *Kidney Int.* 2017;92(2):288–91. doi: <http://doi.org/10.1016/j.kint.2017.03.044>. PubMed PMID: 28709597.
38. James MT, Ghali WA, Tonelli M, Faris P, Knudtson ML, Pannu N, et al. Acute kidney injury following coronary angiography is associated with a long-term decline in kidney function. *Kidney Int.* 2010;78(8):803–9. doi: <http://doi.org/10.1038/ki.2010.258>. PubMed PMID: 20686453.
39. Haines RW, Powell-Tuck J, Leonard H, Crichton S, Ostermann M. Long-term kidney function of patients discharged from hospital after an intensive care admission: observational cohort study. *Sci Rep.* 2021;11(1):9928. doi: <http://doi.org/10.1038/s41598-021-89454-3>. PubMed PMID: 33976354.

5. CONCLUSÕES

Os pacientes críticos com infecção por COVID-19 que desenvolveram IRA com necessidade de acompanhamento nefrológico apresentaram uma alta frequência de IRA estágio 3 e necessidade de terapia renal substitutiva, com elevada mortalidade em 90 dias. Os pacientes sobreviventes apresentaram altas taxas de recuperação da função renal, porém com TFGe mais baixa em um ano de acompanhamento em comparação com os valores basais.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo faz parte de um projeto maior intitulado “COVID-19: Um estudo sobre a evolução sistêmica da doença e perspectivas para compreensão dos mecanismos fisiopatológicos”.

Embora os desfechos de curto prazo de pacientes com IRA relacionada à infecção por COVID-19 sejam amplamente relatados, os dados sobre o acompanhamento em longo prazo de sobreviventes da COVID-19 com IRA hospitalar são mais limitados. A presença de fibrose pulmonar observada após infecções pulmonares causadas por outras cepas do coronavírus levantou preocupações de que a IRA associada à COVID-19 possa induzir fibrose tubulointersticial, uma possível via de progressão de IRA para DRC. Compreender como a IRA relacionada à COVID-19 impacta a trajetória no longo prazo da função renal pode auxiliar na elaboração de planos de monitoramento específicos e abrangentes para o manejo da doença renal nestes pacientes.

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: COVID-19: Um estudo sobre a evolução sistêmica da doença e perspectivas para compreensão dos mecanismos fisiopatológicos

Pesquisador: Fernanda Bordignon Nunes

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32217720.4.0000.5345

Instituição Proponente: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.108.150

Apresentação do Projeto:

Pesquisa a ser realizada em dois hospitais de POA (SCMPA e GHC) para avaliar características clínicas e inflamatórias dos pacientes internados com COVID-19.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os marcadores de evolução clínica e de gravidade da infecção por SARS-CoV-2, associando os sinais e sintomas apresentados pelo paciente às porcentagens de morbidade e mortalidade, bem como os perfis inflamatórios e de disfunção orgânica encontrados e tempo de internação.

Objetivo Secundário:

- Acompanhar a evolução do quadro clínico dos pacientes diagnosticados com COVID-19 em relação às funções vitais, ao perfil inflamatório e aos marcadores de disfunção orgânica.
- Avaliar desfechos de morbidade e mortalidade por sepse em pacientes hospitalizados positivos para COVID-19.
- Avaliar e acompanhar a evolução da capacidade funcional respiratória dos pacientes diagnosticados em estudo.
- Identificar a ocorrência de fibrose pulmonar nos pacientes em estudo.
- Avaliar a frequência de lesão renal aguda e necessidade de tratamento de substituição da função renal.

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 4.108.150

- Quantificar a remoção de citocinas com o uso de membrana oXiris® em pacientes que necessitem terapia dialítica.
- Avaliar clinicamente e histopatologicamente as erupções cutâneas associadas temporalmente à sintomatologia atual e estabelecer relações com aspectos sistêmicos e/ou com o uso de fármacos utilizados no manejo da infecção.
- Realizar autópsias minimamente invasivas nos casos de óbito por COVID-19, para avaliação dos achados histológicos e descrição da patogênese do SARS-CoV-2

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: os riscos aos participantes deste estudo são moderados. Como a obtenção dos dados será realizada em ambiente hospitalar intensamente controlado, estando os pacientes com acesso venoso constante, as coletas sanguíneas não implicarão em novo acesso, reduzindo, desta forma, a intervenção aos pacientes. A biópsia de pele (a amostra da lesão será de aproximadamente 4 milímetros de diâmetro) é realizada com um instrumento denominado punch e envolve uma prévia anestesia local, com possibilidade de ocasionar um leve ardor e discreto sangramento, o qual será corrigido com hemostasia por pressão ou sutura com fios adequados, se necessário. Um risco pequeno de infecção secundária em biópsias de pele é descrito, mas serão seguidos os cuidados necessários para que tal complicação não ocorra. Em relação à aspiração de secreções

respiratórias, existem riscos de alterações no padrão respiratório, evidenciadas por cianose, dispneia, taquipneia, dessaturação, tosse de início súbito, desconforto referido, uso de musculatura acessória, batimento de asa de nariz, além de sangramento nasal e arritmias. A aspiração seguirá um rigoroso protocolo de conduta para minimizar estes riscos e qualquer alteração será avaliada e comunicada à equipe para que as medidas de cuidado pertinentes sejam adotadas. A espirometria não causa desconforto na grade maioria dos casos, não ocorrendo danos físicos ou morais ao

paciente. No teste de caminhada de 6 minutos, podem ocorrer tonturas, fraquezas, mas se esses sintomas acontecerem, interromperemos o teste. A Tomografia Computadorizada é um exame que utiliza Raios-X para obtenção de imagens, o que pode causar alterações em alguns órgãos. No entanto, os equipamentos possuem softwares capazes de reduzir a exposição do paciente à radiação, minimizando assim o risco para nossos pacientes. Além disso, o benefício diagnóstico em caso de alterações respiratórias pode compensar eventuais riscos. Referente às informações obtidas nos prontuários, existe o risco de quebra de confidencialidade, mas isso será minimizado

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 4.108.150

com a assinatura do termo de compromisso de confidencialidade referentes aos dados.

Benefícios: este estudo pode trazer alguns benefícios aos pacientes. Em relação aos dados do perfil inflamatórios, por exemplo, apesar de todos os resultados destes exames poderem ser entregues ao paciente e à equipe médica, nem sempre poderão ser disponibilizados durante o tratamento, visto que dependem de uma rotina laboratorial de pesquisa. Mas os dados obtidos das avaliações clínicas, bem como do acompanhamento da capacidade funcional respiratória, podem ser disponibilizados ao paciente e à equipe médica para um manejo futuro de comorbidades que possam ser decorrentes da COVID-19. De maneira geral, todas as variáveis em estudo poderão auxiliar no prognóstico de pacientes com COVID-19, podendo contribuir para minimizar a morbidade e reduzir a mortalidade desta doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os participantes da pesquisa serão submetidos aos seguintes procedimentos: coletas de sangue diariamente; avaliação dermatológica; biópsia de pele, caso tenha lesões; coleta de uma pequena amostra de líquido do aparelho de diálise, caso esteja em hemodiálise. Haverá também coleta de dados no prontuário do paciente. Após a alta o paciente precisará se encaminhar para a UFCSPA em dois momentos: em 30 dias após a sua alta e 1 ano após para realizar dois testes, um de caminhada e um de espirometria na UFCSPA, e na ISCMPA realizar uma tomografia computadorizada.

Somente pacientes internados na SCMPA que evoluírem a óbito serão realizado tomografia para identificar os tecidos afetados e realizar autopsia minimamente invasiva, por punção, no pulmão, coração, cérebro, fígado, rins, pele, medula óssea e outros tecidos que possam se mostrar alterados na tomografia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

1. TERMO DE COMPROMISSO PARA ENTREGA DE RELATÓRIO SEMESTRAL OU FINAL
2. Termo de Anuência do Responsável pela UTI do HNSC (setor da pesquisa)
3. Termo de Anuência do Responsável pelo Laboratório de Imunovirologia da UFCSPA
4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
5. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Autópsia Minimamente Invasiva
6. Termo de Compromisso entrega de relatório GHC
7. Relação dos integrantes do Grupo de Pesquisa do GHC (2 folhas)
8. Formulário de cadastro de projeto da ISCMPA
9. Formulário de inscrição de projetos de pesquisa CEP ISCMPA

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 4.108.150

10. Declaração de confidencialidade do sujeito
11. Declaração de compromisso para utilização de dados de material biológico
12. Declaração de autorização da chefia responsável da ISCMPA

Recomendações:

Apresentaram carta justificando as alterações realizadas para atender o último Parecer do CEP. Explicam que "Em virtude da realização de atividades remotas, o pesquisador responsável pelo laboratório de Imunovirologia não estava de posse de seu carimbo, tendo condições somente de encaminhar o termo de anuência com a assinatura".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Atenderam pendências identificadas no último parecer do CEP.

Limitaram a pesquisa para a realização em dois hospitais: ISCMPA e GHC. HMV não participará mais da pesquisa.

Inseriram na PB todos os documentos necessários.

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o parecer do Relator.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1558906.pdf	22/06/2020 14:39:27		Aceito
Outros	carta_respota_CEP_junho2020.pdf	22/06/2020 14:38:46	Gisele Branchini	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_COVID.pdf	22/06/2020 14:36:36	Gisele Branchini	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_ISCMPA.pdf	20/06/2020 15:10:59	Gisele Branchini	Aceito
Outros	formulario_cadastro_ISCMPA.pdf	20/06/2020 15:09:59	Gisele Branchini	Aceito
Outros	formulario_inscricao_ISCMPA.pdf	20/06/2020 15:06:42	Gisele Branchini	Aceito
Declaração de Pesquisadores	confidencialidade_sujeito_ISCMPA.pdf	20/06/2020 15:05:52	Gisele Branchini	Aceito
Declaração de	compromisso_dados_material_biolog	20/06/2020	Gisele Branchini	Aceito

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE**



Continuação do Parecer: 4.108.150

Pesquisadores	ico_ISCMPA.pdf	15:05:41	Gisele Branchini	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacao_chefia_responsavel_ISCMP A.pdf	20/06/2020 15:04:55	Gisele Branchini	Aceito
Outros	compromisso_relatorio_GHC.pdf	20/06/2020 15:01:45	Gisele Branchini	Aceito
Declaração de Pesquisadores	integrantes_projeto_fl2_GHC.pdf	20/06/2020 15:01:24	Gisele Branchini	Aceito
Declaração de Pesquisadores	integrantes_projeto_GHC.pdf	20/06/2020 15:00:55	Gisele Branchini	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_responsavel_GHC.pdf	20/06/2020 15:00:33	Gisele Branchini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COVID_CEP_2006.pdf	20/06/2020 14:54:55	Gisele Branchini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COVID_CEP_2006.docx	20/06/2020 14:54:39	Gisele Branchini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_1.pdf	20/06/2020 14:47:24	Gisele Branchini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_1.docx	20/06/2020 14:47:10	Gisele Branchini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_AMI_versao_1.docx	20/06/2020 14:46:43	Gisele Branchini	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_AMI_versao_1.pdf	20/06/2020 14:46:00	Gisele Branchini	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_COVID_UFCSPA.pdf	21/05/2020 19:53:28	Gisele Branchini	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_Lab_Imunovirologia.pdf	20/05/2020 22:23:02	Gisele Branchini	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_HNSC.pdf	20/05/2020 22:22:29	Gisele Branchini	Aceito
Outros	termo_relatorio.pdf	20/05/2020 22:21:25	Gisele Branchini	Aceito

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE



Continuação do Parecer: 4.108.150

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 24 de Junho de 2020

Assinado por:
EDI CÁRMEN PULROLNIK
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro: Sarmento

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3303-8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br