



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA E CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**RELAÇÃO ENTRE TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR BASAL,
BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E MORTALIDADE POR
TODAS AS CAUSAS NA COVID-19**

DOUTORANDA: Vilma Neri Shinsato

ORIENTADOR: Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes

CURITIBA, OUTUBRO DE 2023

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ ESCOLA
DE MEDICINA E CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**RELAÇÃO ENTRE TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR BASAL,
BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E MORTALIDADE POR
TODAS AS CAUSAS NA COVID-19**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde como requisito parcial para obtenção de título de Doutor em Ciências da Saúde.

**Orientador: Prof. Dr. Thyago Proença
de Moraes**

CURITIBA, OUTUBRO DE 2023

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Luci Eduarda Wielganczuk – CRB 9/1118

S556r
2023 Shinsato, Vilma Neri
Relação entre taxa de filtração glomerular basal, biomarcadores inflamatórios e
Mortalidade por todas as causas na COVID-19 / Vilma Neri Shinsato ; orientador:
Thyago Proença de Moraes. – 2023.
91 f. : il. ; 30 cm

Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2023
Bibliografia: f. 78-91

1. COVID-19 (Doença) – Mortalidade. 2. Taxa de filtração glomerular.
3. Biomarcadores. I. Moraes, Thyago Proença de. II. Pontifícia Universidade
Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
III. Título.

CDD. 20. ed. – 614.2414



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Medicina e Ciências da Vida
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE DOUTORADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.

Aos **03 dias do mês de outubro de 2023 às 14:00**, realizou-se a sessão aberta de Defesa de Tese “**RELAÇÃO ENTRE TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR BASAL, BIOMARCADORES INFLAMATÓRIOS E MORTALIDADE POR TODAS AS CAUSAS NA COVID-19**” apresentado por **Vilma Neri Shinsato** para obtenção do título de Doutora; Área de concentração: Pesquisa Médica Translacional.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes - Presidente	
Profa. Dra. Andrea Novais Moreno Amaral - (PUCPR)	
Prof. Dr. Luiz César Guarita Souza - (PUCPR)	
Prof. Dr. Antonio Henrique Oliveira Poletto - (UNISALESIANO)	
Prof. Dr. Orlando Adas Saliba Junior - (UNISALESIANO)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes	Conceito: Aprovada
Profa. Dra. Andrea Novais Moreno Amaral	Conceito: Aprovada
Prof. Dr. Luiz César Guarita Souza	Conceito: Aprovada
Prof. Dr. Antonio Henrique Oliveira Poletto	Conceito: Aprovada
Prof. Dr. Orlando Adas Saliba Junior	Conceito: Aprovada

Parecer Final: Aprovada

Observações da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes
Presidente da Banca Examinadora

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

FOLHA INFORMATIVA

A tese de doutorado foi elaborada em formato tradicional, com citação bibliográfica seguindo a normatização estabelecida pela ABNT. Este trabalho teve a coleta de dados realizada nas instalações do Hospital Marcelino Champagnat em Curitiba, Paraná. O estudo foi realizado com recursos próprios do pesquisador. Declaramos que não há conflito de interesse na realização da presente tese.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à coordenação do Programa de Pós-Graduação da PUCPR que enxergou como viável a realização de seu primeiro DINTER, ao UNISALESIANO Araçatuba que possibilitou nossa participação, à toda minha família que supera sempre as expectativas com apoio integral e positividade, a todos os colegas do DINTER em especial a meu irmão Rogério Neri Shinsato; que com leveza, bom-humor e apoio, tornou a caminhada bem mais leve.

Agradeço imensamente ao meu orientador Prof. Dr. Thyago Proença de Moraes por toda paciência, persistência, ensinamento e por ter mais fé no projeto do que eu mesma em várias ocasiões.

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a todas as famílias que deixaram de ser o que eram pela perda de alguém para COVID-19 e dedico primordialmente à “Ciência” que gerou informações em velocidade nunca vista, compartilhou sem custo toda produção científica, tornando-se um bem maior para humanidade, chegou até as vacinas em tempo recorde, mudando a história desta pandemia.

“Aprender é a única coisa de que a mente nunca se cansa, nunca tem medo e nunca se arrepende “

Leonardo da Vinci

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Proteína S.....	22
Figura 2:	Adesão do vírus à membrana celular	23
Figura 3:	Escore SOFA.....	36
Figura 4:	Escore APACHE 2.....	38
Figura 5:	CKD/EPI.....	43
Figura 6:	KDIGO.....	44
Figura 7:	Fluxograma de seleção da amostra.....	51
Figura 8:	IMC.....	53
Figura 9:	Mortalidade na Internação (odds ratio)	60
Figura 10:	Probabilidade de morte. Dados estratificados por TFG e níveis de NGAL.....	64
Figura 11:	Probabilidade de morte. Dados estratificados por TFG e níveis de TNF.....	66
Figura 12:	Probabilidade de morte. Dados estratificados por TFG e níveis de PCR.....	67
Figura 13:	Probabilidade de morte. Dados estratificados por TFG e níveis de IFN.....	68
Figura 14:	Probabilidade de morte. Dados estratificados por TFG e níveis de IIL15.....	69
Figura 15:	Probabilidade de morte. Dados estratificados por TFG e níveis de IIL 10.....	70
Figura 16:	Probabilidade de morte. Dados estratificados por TFG e níveis de IIL 6.	71

Figura 17:	Probabilidade de morte. Dados estratificados por TFG e níveis de IL 4.	72
Figura 18:	Probabilidade de morte. Dados estratificados por TFG e níveis de IIL 1b.....	73
Figura 19:	Z - Score de todos os biomarcadores por estágio de taxa de filtração glomerular.....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Estatística descritiva da população.....	55
Tabela 2:	Estatística descritiva da população. Presença de comorbidades.....	56
Tabela 3:	Estatística descritiva da população. Parâmetros clínicos.....	57
Tabela 4:	Estatística descritiva da população. Função renal e mortalidade.....	57
Tabela 5:	Estatística descritiva da população. Dados laboratoriais.....	58

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ACE 2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
APACHE II	do inglês, <i>Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation</i>
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
CK	Creatinofosfoquinase
COVID 19	Doença por SARS-COV-2
DHL	Desidrogenase Láctica
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRC	Doença renal crônica
ECMO	Oxigenação Extra Corpórea por Membrana
G-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos
EUA	Estados Unidos da América
IFN	Interferon
IFN γ	Interferon gama
IL	Interleucina
IP10	Proteína 10 induzida por Interferon
IMC	Índice de massa corporal
KDIGO	do inglês, <i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
MCP1	Proteína quimioatraente de monócitos 1
MERS	Síndrome Aguda Respiratória do Mediterrâneo
M-SCF	Fator 1 estimulador de colônias
N-CoV	Novo Coronavírus
NK	Células <i>Natural Killer</i>
NGAL	do inglês, <i>Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin</i>

OMS	Organização Mundial de Saúde
PCR	Proteína C Reativa
PRRs	Receptores de Reconhecimento de Padrão
rT-PCR	Teste diagnóstico laboratorial por biologia molecular
SARS	Síndrome Aguda Respiratória Grave
SARS-CoV 2	Síndrome Respiratória Aguda Grave por Covid tipo 2
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SOFA	do inglês, <i>Sequential Organ Failure Assesment</i>
TAP	Tempo de Ativação da Protrombina
TFG	Taxa de filtração glomerular
TGF	Fator de Crescimento Transformador
TMPRSS	Protease transmembrana Serina 2
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

RESUMO

INTRODUÇÃO: Na pandemia de COVID-19 além de número enorme de contaminados, grande contingente necessitou de leitos de UTI e de assistência ventilatória, casos graves evoluíam com injúria renal aguda levando a alta mortalidade. Identificar os pacientes de maior risco, logo na sua admissão nos serviços de saúde através de fatores de gravidade é essencial ao manejo de todo aparato hospitalar e favorece melhor desfecho clínico.

OBJETIVO: Identificar fatores de risco para mortalidade por todas as causas na COVID-19, em especial, correlacionar níveis de biomarcadores e a taxa de filtração glomerular com o risco de mortalidade geral. **MATERIAL E MÉTODOS:** Estudo retrospectivo em centro

único, transversal, com pacientes admitidos no Hospital Marcelino Champagnat em Curitiba, P.R., no período de 19 de março de 2020 a 07 de agosto de 2021. Todos deviam possuir teste molecular (rT-PCR) positivo para COVID-19. Foram incluídos aqueles que tiveram dosagem de biomarcadores, cálculo da taxa de filtração glomerular basal (TFG) e identificação de comorbidades. Realizamos análise univariada para identificar fatores de risco para mortalidade e a regressão logística multivariada para o ajuste dos resultados para

fatores de confusão. **RESULTADOS:** Foram incluídos 390 pacientes. Entre as variáveis testadas; idade avançada, diabetes e uso de inibidores da enzima de conversão de angiotensina ou bloqueadores de receptor de angiotensina apresentaram-se como fator de risco para mortalidade, enquanto sexo masculino, obesidade e níveis séricos de albumina não foram preditores de morte. Todos os biomarcadores testados foram preditores de maior mortalidade embora com diferentes níveis de correlação. Finalmente, a TFG basal se mostrou como um dos principais fatores de risco para morte em nossa população.

CONCLUSÃO: Taxa de filtração glomerular basal é um importante preditor de desfecho clínico nos pacientes internados por COVID-19, ainda que em níveis discretamente diminuídos. A elevação dos níveis séricos de biomarcadores inflamatórios além de preditor de óbito ocorreu mais intensamente nos pacientes com alterações mais graves da função renal.

Palavras-chave: taxa de filtração glomerular, mortalidade, COVID-19, biomarcadores.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In the COVID-19 pandemic, in addition to the huge number of contaminated people, a large contingent needed ICU beds and ventilatory assistance, severe cases evolved with acute kidney injury leading to high mortality. Identifying patients at higher risk as soon as they are admitted to health services using severity factors is essential for the management of the entire hospital apparatus and favors a better clinical outcome.

OBJECTIVE: Identify risk factors for all-cause mortality in COVID-19, in particular, correlate biomarker levels and glomerular filtration rate with overall mortality risk.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective study in a single center, cross-sectional, with patients admitted to Hospital Marcelino Champagnat in Curitiba, P.R., from March 19, 2020, to August 7, 2021. All should have a positive molecular test (rT-PCR) for COVID-19. Those who had biomarkers dosage, calculation of the basal glomerular filtration rate (GFR) and identification of comorbidities were included. We performed univariate analysis to identify risk factors for mortality and multivariate logistic regression to adjust the results for confounding factors. **RESULTS:** 390 patients were included. Among the variables tested; advanced age, diabetes and use of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers were risk factors for mortality, while male gender, obesity and serum albumin levels were not predictors of death. All tested biomarkers were predictors of higher mortality, although with different levels of correlation. Finally, baseline GFR proved to be one of the main risk factors for death in our population.

CONCLUSION: Basal glomerular filtration rate is an important predictor of clinical outcome in patients hospitalized for COVID-19, albeit at slightly reduced levels. The increase in serum levels of inflammatory biomarkers, in addition to being a predictor of death, occurred more intensely in patients with more severe alterations in renal function.

Keywords: *glomerular filtration rate, mortality, COVID-19, biomarkers.*

RESUMO POPULAR / FACT SHEET

A Covid-19 além de atingir grande número de pessoas também cursa com quadros graves que necessitam de atendimento em UTI e terapias especializadas, esses pacientes mais graves apresentam maior risco de vida e assim, identificar precocemente fatores que aumentam esse risco é de grande importância tanto para o manejo clínico destes pacientes como também para otimizar a estrutura hospitalar. A perda abrupta da função renal é comum e conhecida por contribuir como fator de risco para morte na pandemia. Da mesma maneira, pacientes que apresentam a função do rim alterada na admissão no hospital já possuem risco de morte bem mais elevado que os pacientes sem alteração da função renal. Esses pacientes com problema renal também apresentam níveis aumentados de diferentes marcadores de inflamação no sangue, que também são conhecidos por se elevarem em pacientes mais graves.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	16
2.	JUSTIFICATIVA.....	18
3.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	19
	3.1 HISTÓRICO DOS CORONAVÍRUS.....	19
	3.2 MECANISMO DE AÇÃO DO SARS-COV-2.....	21
	3.3 EPIDEMIOLOGIA E APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA PANDEMIA.....	30
	3.4. FATORES DE RISCO PARA GRAVIDADE.....	33
	3.5. LESÃO RENAL AGUDA E MORTALIDADE.....	39
	3.6 DOENÇA RENAL CRONICA E MORTALIDADE.....	42
4.	OBJETIVOS.....	48
	4.1 OBJETIVO GERAL.....	48
	4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	48
5.	MATERIAL E MÉTODOS.....	49
	5.1. ASPECTOS ÉTICOS.....	49
	5.2. TIPO DE PESQUISA.....	49
	5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	49
	5.4 COLETA DE DADOS DEMOGRÁFICOS.....	50
6.	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	54
7.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	55
8.	CONCLUSÃO.....	76
9.	REFERÊNCIAS.....	77

1.INTRODUÇÃO

Até abril de 2023 mais de 1 milhão de residentes nos Estados Unidos da América (EUA) morreram vítimas da COVID-19 (C.D.C. 2022, C.D.C. 2023) . No Brasil, este número ultrapassa 700 mil (DATASUS 2023) e ainda assim a estimativa é de que esses dados estejam subnotificados, já que no início da pandemia não havia testes diagnósticos em número suficiente e as normas de preenchimento da certidão de óbito somente foram regulamentadas 4 meses após o início da pandemia (Kiang, Irizarry et al. 2020).

Ao longo do tempo, cientistas pelo mundo procuraram identificar os pacientes com maior risco de evoluírem para quadros graves de COVID-19. Logo de início perceberam que quase todos os pacientes internados por esta causa nos EUA possuíam pelo menos uma patologia associada (Kim, Garg et al. 2021). Na China, dentre os pacientes com desfechos compostos (admitidos em unidade de terapia intensiva, submetidos a ventilação mecânica ou que foram a óbito), 25% tinham pelo menos uma comorbidade (Guan, Liang et al. 2020). Entre os diversos fatores descritos encontramos a idade, sexo masculino, presença de insuficiência cardíaca, doença renal crônica, diabetes e obesidade como preditores de internação hospitalar e de doença crítica por coronavírus (Petrilli, Jones et al. 2020) (Richardson, Hirsch et al. 2020) (Zhou, Yu et al. 2020).

Os fatores de risco acima identificados compartilham também maior risco para sepse (Angus, Linde-Zwirble et al. 2001) por diversas razões, incluindo disfunções imunológicas (Girard, Opal et al. 2005). Por exemplo, a imunidade humoral sabidamente declina com o envelhecimento (Weksler, Goodhardt et al. 2002) ocorrendo diminuição de células B circulantes, aumento dos níveis de IgG e IgA, além do aumento de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 (Franceschi, Bonafè et al. 2000). Na mesma linha, idosos com sepse liberam citocinas, mas não apresentam adequado mecanismo regulador anti-

inflamatório, essas alterações imunológicas podem ser acompanhadas de um estado pró trombótico com aumento da mortalidade (Opal, Girard et al. 2005).

De nosso maior interesse nesse estudo, a doença renal (seja ela aguda ou crônica) foi descrita como fator de risco para COVID-19 grave. Manifestações renais como proteinúria e hematúria foram frequentemente identificadas nesses pacientes e associaram-se a maior mortalidade (Ahmadian, Hosseiniyan Khatibi et al. 2021). Embora um grande destaque tenha sido dado, com razão, para os episódios de injúria renal aguda durante a internação por COVID-19, pacientes com alteração da função renal basal apresentam também maior risco de eventos adversos e a literatura ainda carece de maior exploração entre esta condição e sua eventual interação com biomarcadores inflamatórios e desfechos clínicos desfavoráveis.

2. JUSTIFICATIVA

Os pacientes que desenvolvem a forma moderada/grave de COVID-19 apresentam alta mortalidade e a identificação de fatores de risco preditores de mortalidade são fundamentais para o desenvolvimento de intervenções precoces. Pacientes com doença renal tradicionalmente são considerados uma população de alto risco cardiovascular com elevada mortalidade associada a diferentes complicações agudas que demandam um cuidado mais intensivo.

Na infecção grave por COVID-19 a situação não foi diferente e os pacientes que apresentaram injúria renal aguda (IRA) tiveram maior taxa de mortalidade. Apesar do grande número de estudos avaliando a mortalidade no paciente com IRA e COVID-19, um número bem menor de dados foi explorado no que diz respeito ao paciente com diferentes taxas de filtração glomerular. Principalmente, faltam dados para compreender o comportamento de biomarcadores inflamatórios nos pacientes com diferentes TFG na admissão ao hospital.

Assim, nosso objetivo foi identificar pacientes com COVID-19 admitidos em um hospital terciário, caracterizar a função renal basal, avaliar o padrão inflamatório e correlacioná-los com a sobrevida do paciente.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

3.1. HISTÓRICO DOS CORONAVÍRUS.

Coronavírus são pertencentes à família dos Coronaviridae causadores de infecções respiratórias em várias espécies animais como morcegos, civetas, camelos, outros mamíferos e em algumas espécies de aves; possuindo grande envelope viral com filamento único de RNA de polaridade positiva (de Wit, van Doremalen et al. 2016).

A primeira ocorrência documentada do vírus foi em civetas mascaradas e guaxinins, anticorpos ao vírus foram identificados em cães-texugo, todos no mercado de animais vivos em Shenzhen na China, mas eram apenas hospedeiros incidentais, não sendo provada sua existência nas mesmas espécies na natureza, desta forma não podemos afirmar seu papel como hospedeiro natural dos Coronavírus, os anticorpos neutralizantes e também RNA viral foram identificados posteriormente em morcegos e dromedários (Wang, Shi et al. 2006).

A ocorrência de infecções no homem é relatada pela primeira vez em 2002 com um surto em Guangdong na China, os pacientes apresentavam pneumonia atípica sem agentes infecciosos conhecidos isolados, sendo nomeada de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), no total 792 pessoas foram afetadas e 31 morreram (Peiris, Lai et al. 2003). No final de 2003, em Hong Kong 50 pacientes com as mesmas característica foram identificados e em 2 deles um novo coronavírus (n-CoV) foi isolado (Falsey and Walsh 2003).

A SARS espalhou pelo mundo atingindo América do Norte, Europa e outros países asiáticos tornando-se uma pandemia com 8422 infectados e 916 mortes, após 7 meses a pandemia pode ser controlada (Cherry and Krogstad 2004).

Em 2 de junho de 2012 houve relato de 1 paciente internado com Síndrome Respiratória do Mediterrâneo (MERS) em Jeddah, na Arábia Saudita, o paciente evoluiu com insuficiência renal aguda e desfecho fatal, foi isolada neste paciente uma nova espécie de Beta Coronavírus chamado de HCoV-EMC (Zaki, van Boheemen et al. 2012), ainda em

2012 ocorreu novo surto de Síndrome Respiratória Aguda na cidade de Zarqa na Jordânia com 2 casos confirmados e 11 suspeitos; desta vez foi isolada outra nova cepa de coronavírus (n-CoV) (Hijawi, Abdallat et al. 2013).

De 2012 até 25 de março de 2014 foram notificados 199 casos de Síndrome Respiratória Aguda causada pelo novo Coronavírus no Oriente Médio em pequenos grupos isolados (Drosten, Muth et al. 2015). De meados de março ao início de abril de 2014 houve aumento do número de casos de MERS totalizando 255 casos confirmados com taxa de mortalidade de 36,5%, a maioria dos pacientes teve exposição à outros pacientes e frequentou o mesmo hospital público regional; os profissionais de saúde representavam 21% dos sintomáticos (Obobo, Tomczyk et al. 2015), em novembro de 2015 haviam sido notificados 1273 casos de MERS incluindo 9 surtos em vários hospitais, 22% dos pacientes eram profissionais da saúde, 26 países foram atingidos, morcegos foram investigados como fonte zoonótica, não se confirmando, já os dromedários sim, foram confirmados como fonte zoonótica, mas sua relação com a infecção em humanos mais uma vez não pode ser estabelecida (Mackay and Arden 2015).

Em resumo a busca do reservatório natural do vírus iniciou pelo morcego, mas foi nos dromedários onde se identificou tanto o RNA viral como anticorpos neutralizantes, esses animais eram de várias regiões como Omã, Ilhas Canárias, Catar, Oriente Médio, África Oriental e do Norte, associado a isso o contato frequente com humanos, além do consumo de leite e urina coloca o dromedário fortemente no papel de reservatório natural da MERS (de Wit, van Doremalen et al. 2016). Posteriormente os morcegos foram confirmados como reservatórios tanto de SARS-CoV quanto de MERS, mas sua implicação na infecção humana não pode ser documentada até o momento, da mesma forma hospedeiros intermediários como pangolins adaptando o vírus presente nos morcegos à infecção humana ou em outros mamíferos também não foi provada (Drexler, Corman et al. 2014).

Em 31 de dezembro de 2019 a China relatou à Organização Mundial de Saúde (OMS) casos de pneumonia em Wuhan, província de Hubei na China, em 7 de janeiro de 2020 foi isolada uma nova cepa de coronavírus tipo 2 chamada de SARS-CoV-2 pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (Habas, Nganwuchu et al. 2020), a sequência completa do genoma do novo Coronavírus está disponível no GenBank com número de acesso MN908947 (Seyed Hosseini, Riahi Kashani et al. 2020) e a doença foi denominada COVID-19; a amostra foi coletada de um paciente de Wuhan (China). Em 28 de janeiro de 2020 já haviam 4500 casos confirmados e mais de 100 mortes, o vírus se espalhou por vários países incluindo Austrália, Camboja, Canadá, França, Japão, Estados Unidos, Alemanha, Nepal, Taiwan, Cingapura, Tailândia, Coreia do Sul, Emirados Árabes e Vietnã sendo neste país o primeiro caso de contágio humano fora da China (Phelan, Katz et al. 2020). Em 30 de janeiro de 2020 a OMS emitiu alerta sobre o surto de um novo coronavírus e em 11 de março de 2020 novo alerta mundial de pandemia por SarS-CoV2 (OPAS 2019).

Até 24 de outubro de 2022 haviam sido notificados 34.839.337 casos no Brasil com 688.288 mortes, nos Estados Unidos da América foram 96.206.427 casos e 1.060.430 mortes, o número global de casos chegou a 628.694.934 com total de óbitos de 6.576.088 até esta data (WHO 2022).

Apesar de velho conhecido da humanidade esta nova cepa de Coronavírus não tinha seu mecanismo de ação, formas de contaminação, quadro clínico e evolução totalmente conhecidos, dando início a uma investigação global.

3.2. MECANISMO DE AÇÃO DO SARS-COV-2

O SARS-CoV-2 é formado por 4 proteínas estruturais: a glicoproteína de membrana viral (M) onde está a glicoproteína Spike (S) distribuída em toda sua extensão dando a ele o formato de coroa, a proteína do envelope viral (E) que contém o genoma constituído por um

filamento único de RNA e as fosfoproteínas do nucleocapsídeo (N), seu genoma tem 96% de semelhança com o vírus encontrado em morcegos, 80% com o SARS-CoV e 50% com o MERS-CoV (Ortiz-Prado, Simbaña-Rivera et al. 2020). O genoma viral é revestido pela proteína N formando o nucleocapsídeo e este é encerrado dentro do envelope viral recoberto por proteínas virais, a proteína S com suas 2 subunidades S1 e S2 tem a função de se ligar a receptores específicos do hospedeiro e de se fundir a membrana celular, ela também é o alvo principal dos anticorpos neutralizantes (Rahman, Montero et al. 2021).

É a subunidade 1 da proteína S (Figura 1) (Uzunian 2020) que reconhece a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE 2) proteína transmembrana tipo I com atividade de carboxipeptidase, tendo como alvos principais a angiotensina 1 e peptídeos de angiotensina 2 (Martinez-Rojas, Vega-Vega et al. 2020) presente em células epiteliais nos fibroblastos pulmonares (Shang, Wan et al. 2020) e em outros tecidos. A proteína S precisa ser ativada por proteases do hospedeiro através da clivagem do local chamado S1/S2 mediada pela furina, esta clivagem permite sua adesão à célula (Hoffmann, Kleine-Weber et al. 2020).



Figura 1: Proteína S; fonte: adaptado de Uzunian, Armenio 2020.

A entrada do vírus na célula hospedeira ocorre pela ação da protease furina em S1/S2 como também pela protease TMPRSS2 em S29 essa clivagem é essencial à fusão da membrana e consequente entrada do vírus na célula, a proteína S viral é sintetizada como um precursor (pré S) dependendo destas ações para tornar-se ativa, a fusão às células hospedeiras pode ocorrer na membrana independente do Ph ou por endocitose (dependente

do Ph) (Figura 2); as vias aéreas são importantes locais de infecção, as células caliciformes/secretores e as células ciliadas da mucosa nasal tem a maior expressão de ACE2 em todo trato respiratório (Astuti and Ysrafil 2020), mas outras estruturas como: intestino, fígado, macrófagos, medula óssea, (Martinez-Rojas, Vega-Vega et al. 2020), rins e células endoteliais também podem ser infectados pela disponibilidade de ACE2, furina e TMPRSS2 (Essalmani, Jain et al. 2022).

A ACE 2 converte a angiotensina 2 em angiotensina (1-7) essencial no controle de processos inflamatórios no organismo, a entrada do SARS-CoV 2 na célula modula negativamente a expressão da ACE 2 diminuindo o efeito anti-inflamatório e potencializando inflamação, efeitos trombóticos, vasoconstrição, fibrose e estresse oxidativo (Ahmadian, Hosseiniyan Khatibi et al. 2021) (Chueh, Zheng et al. 2020).

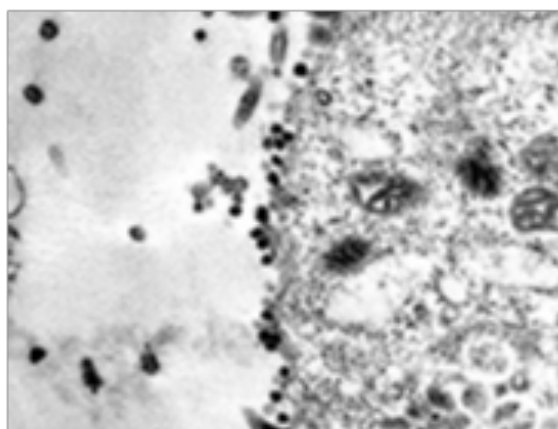


Figura 2: Adesão do vírus à membrana celular fonte: adaptado de <https://www.researchgate.net>.

Depois que o vírus invade o hospedeiro ele será reconhecido por receptores de reconhecimento padrão (PRRs) do sistema imune inato ocorrendo a expressão de fatores inflamatórios, síntese de Interferon tipo1 e a maturação de células dendríticas, a imunidade adaptativa é ativada e as células T CD4+ estimulam a produção de anticorpos pelas células B; as células CD8+ destroem células infectadas pelo vírus, citocinas pró inflamatórias são

produzidas e secretadas pelas células T auxiliares. O sistema Complemento é ativado, principalmente C3a e C5a, mas em havendo resposta imune exagerada, a grande liberação de radicais livres pode causar danos aos pulmões e outros tecidos podendo levar à falência de múltiplos órgãos e morte (Yi, Lagniton et al. 2020).

Dentro da célula hospedeira o material gênico do vírus liga-se aos ribossomos que passam a traduzir o RNA viral em proteínas RNA polimerases que leem o material genético do vírus produzindo mais RNA viral e formando componentes estruturais que são transferidos do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi onde são criados novos vírions que podem ser liberados da célula através de vesículas por exocitose (Rahman, Montero et al. 2021).

Essa replicação intracelular do vírus induz resposta inflamatória ao recrutar células T auxiliares que produzem Interferon gama e Interleucina 2 e 12, as próprias células lesadas liberam Interferon e citocinas; os macrófagos ativados também liberam citocinas, ocorre recrutamento de outras células inflamatórias, aumento dos níveis de interleucina 6 e 8, (Hu and Christman 2019) (Moore and Kunkel 2019) este conjunto de ações pode levar a tempestade de citocinas aumentando o dano tecidual, levando à falência do órgão e à forma grave da doença (Astuti and Ysrafil 2020).

A imunidade inata é a primeira a ser ativada na infecção por SARS-CoV-2 com a ativação de neutrófilos, células dendríticas, macrófagos, eosinófilos, basófilos, células natural Killer (NK) e células linfoides inatas (ILCs), múltiplos receptores de reconhecimento padrão (PRRs) são os responsáveis pela detecção da presença do vírus, levando a produção de citocinas (quimiocinas e interferons) estas respostas inflamatórias iniciais são importantes para o controle da infecção, mas se não houver mais tardiamente controle destas respostas o resultado pode ser deletério (Karki and Kanneganti 2022).

Os interferons (IFN) tipo I, II e III são citocinas envolvidas na imunidade inata a vírus e bactérias, são produzidos por leucócitos infectados, macrófagos, fibroblastos, células natural Killer (NK) e por células T auxiliares CD4 que atuam na diferenciação dos linfócitos T citotóxicos CD8, além de estimular as unidades formadoras de colônias de granulócitos e monócitos promovendo a diferenciação destes em CD16+, CD14+ e CD 45+, após a ligação dos IFNs aos seus receptores específicos ocorre ativação de toda uma rede de sinalização envolvendo fatores de transcrição e genes que ativam reações antivirais, antiproliferativa ou imunomoduladora (Fara, Mitrev et al. 2020), na infecção pelo SARs-CoV-2 parece haver um enfraquecimento da resposta do IFN e consequentemente da resposta adaptativa com queda dos níveis de linfócitos T CD4 e CD8 (Montazersaheb, Hosseiniyan Khatibi et al. 2022).

Foi demonstrado que as células infectadas têm menor produção de IFN, importante na modulação correta da resposta imune a vírus, neste momento a produção de quimiocina é muito intensa recrutando neutrófilos e macrófagos, juntamente ocorre produção de autoanticorpos contra proteínas imunomoduladoras, incluindo anticorpos anti IFN tipo I associado a doença grave e morte (Zanza, Romenskaya et al. 2022).

Existem 19 tipos diferentes de TNFs descritos, eles são proteínas transmembrana tipo II liberados da membrana celular por clivagem e funcionam como citocinas, o TNF γ é produzido por monócitos, macrófagos, neutrófilos, células endoteliais, linfócitos ativados, células musculares lisas, adipócitos e astrócitos, com função de mediar expressão gênica para fatores de crescimento, citocinas, fatores de transcrição e receptores; IFN e TNF γ relacionam-se quando em níveis elevados com pior evolução em pacientes COVID-19 (Zanza, Romenskaya et al. 2022)..

As interleucinas regulam a diferenciação e ativação de células imunológicas com ação inflamatória e anti-inflamatória, a IL1 tem papel na imunidade derivada de células T e

estimula a produção de IL2, na Covid pacientes com comprometimento grave bilateral dos pulmões mostraram níveis elevados de IL1, IL7, IL8 e IL9 que são secretadas pelo tecido lesado e as primeiras na resposta imune desta patologia (Lichtman, Chin et al. 1988).

A IL6 é produzida no início da infecção pela via inata, tendo diferentes funções na modulação da imunidade viral, é descrita com ação pleiotropica atuando tanto como pró-inflamatória como anti-inflamatória, é secretada por macrófagos, neutrófilos, linfócitos e células dendríticas; células do tecido infectado (mesenquimais, fibroblastos e células endoteliais) também secretam IL6 aumentando seus níveis séricos, no fígado ela estimula a liberação de proteína C reativa e de amiloide A promovendo a liberação de fibrinogênio, atua na diferenciação de células T CD4 e CD8 e inibe a produção de células T reguladoras, ainda tem ação regulatória indireta na produção de imunoglobulinas (Gubernatorova, Gorshkova et al. 2020).

A IL10 tem ação moduladora da inflamação, é secretada por células apresentadoras de antígenos em resposta a níveis elevados de IFN γ como feedback de controle, seus níveis usualmente aumentam na segunda semana de infecção sendo uma tentativa regulatória tardia da inflamação, o mesmo ocorre com os níveis da IL4 também supressora de inflamação (Fara, Mitrev et al. 2020).

O termo tempestade de citocinas surgiu em 1993 para definir a reação enxerto-hospedeiro pós transplante allogenico de células tronco hematopoiéticas, citocinas são um grupo de polipeptídios sinalizadores via receptores de superfície envolvidos em vários processos fisiológicos como inflamação, reparo tecidual, coagulação e fibrose (Zanza, Romenskaya et al. 2022).

Mecanismos complexos mantém o equilíbrio entre a produção de citocinas pró e anti-inflamatórias tornando a resposta limitada e proporcional à infecção, a falha deste mecanismo pode levar a super ativação inflamatória e produção exagerada de citocinas

tornando a resposta sistêmica e não mais localizada originando a tempestade de citocinas, descrita na sepse e também na COVID, células de imunidade adaptativa e inata, além dos macrófagos estão envolvidos em sua gênese (Zanza, Romenskaya et al. 2022).

Na infecção por SARS-CoV-2 existe resposta inflamatória com produção elevada de várias citocinas como: Interleucina (IL) 1, 6, 7, 12,13,17; IFN γ (envolvido na ativação de macrófagos e na apresentação de antígenos), TNF (ação pró inflamatórias), proteína 10 induzida por IFN γ (IP10) (papel no recrutamento de leucócitos nos tecidos lesados aumentando o dano tecidual), GM-CSF (fator estimulador de colônias de macrófagos) secretado por células epiteliais do pulmão (promove proliferação e ativação de células inflamatórias) e proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1), (quimiocina que se eleva em pacientes graves, além dela ainda temos elevação do MIP 1-y), todas guardam relação com gravidade do quadro (Huang, Wang et al. 2020).

Outros fatores envolvidos na ativação e manutenção da resposta inflamatória são: M-CSF (Fator 1 estimulador de colônias), um fator de crescimento que regula proliferação e diferenciação de células hematopoiéticas requerendo ação sinérgica da IL1 e 3, o G-CSF que induz proliferação e maturação de polimorfonucleares, fator de crescimento de hepatócitos (HGF), e por fim o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) atuando na permeabilidade vascular e neoangiogênese (Costela-Ruiz, Illescas-Montes et al. 2020) (Blanco-Melo, Nilsson-Payant et al. 2020).

Esta rede de eventos biomoleculares que acontece após exposição ao vírus libera TNF γ , IL1 γ e IL6 importantes mediadores de resposta inflamatória aguda e de recrutamento de neutrófilos, já a IL10 inibe a produção de citocinas e a expressão do receptor (Frisoni, Neri et al. 2022).

Em estudo analisando autopsias de pacientes que faleceram por COVID-19 foi demonstrado altos níveis de citocinas pró inflamatórias IL1, IL6, IL7, IL12, IFN γ , TNF γ , IP-

10, MIP-1A, MCP-1, G-CSF e IP-10 geralmente relacionadas a extensa lesão pulmonar, esta superprodução de citocinas causa sintomas clínicos como febre, calafrios, tontura, cefaleia e fadiga podendo ser mediados pela IFNy, a IL6 esta envolvida na ativação da cascata de coagulação e do complemento podendo levar a coagulação intravascular disseminada e também pode promover disfunção miocárdica (Frisoni, Neri et al. 2022)

Existem teorias sobre predisposição de indivíduos nos quais a infecção de pneumócitos tipo II leva a estimulação inflamatória exuberante com infiltrado rico em neutrófilos, macrófagos e linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, produção maciça de citocinas cursando com pneumonia bilateral, síndrome do desconforto respiratório agudo e danos em múltiplos órgãos, configurando uma possível resposta imune inadequada resultando na tempestade de citocinas (Maiese, Passaro et al. 2020).

Acredita-se que a IL6, IL2, IL7, IL10, G-CSF, IFNy, IP-10, TNFy, MCP-1 e proteína inflamatória de macrófagos (MIP-1y) tenham papel na patogênese da COVID-19 (Montazersaheb, Hosseiniyan Khatibi et al. 2022) já no caso de lesão pulmonar grave foram listadas como envolvidos: IFNy, IL1a, IL2, IL7, IL4, IL10, IL12, IL17, IP-10, M-CSF e G-CSF, além de elevação do níveis de T1, T2, T17 (Liu, Zhang et al. 2020).

O período de incubação do vírus pode chegar a 2 semanas com mediana de 5 dias; neste período pode ser transmitido a outras pessoas (Atzrodt, Maknojia et al. 2020), o SARS-CoV-2 é transmitido de homem a homem através de gotículas respiratórias e aerossóis durante fala, respiração, tosse ou espirros, necessitando de contato próximo, menos de 1,8 metros de distância ou ainda através do contato com objetos contaminados por estas partículas quando após tocar os objetos leva a mão aos olhos, boca ou nariz (Carlos, Dela Cruz et al. 2020). O vírus permaneceu estável em plástico e aço inoxidável por até 72 horas, no cobre por 4 horas e no papelão por até 24 horas (van Doremalen, Bushmaker et al. 2020).

A taxa de contágio da COVID-19 foi estimada em 1,5 a 3, essa taxa representa o número médio de pessoas que se contaminarão em contato com alguém doente, mas em espaços com alta densidade de pessoas este número sobe para 5 a 14 influenciado pelo fluxo de ar do ambiente, pela umidade e quantidade de luz solar no local (Dietz, Horve et al. 2020). A transmissão vertical de mães para filhos intraútero não foi confirmada, amostras de leite materno, sangue do cordão umbilical e líquido amniótico foram negativas para o vírus (Chen, Guo et al. 2020) até o momento.

O RNA do SARS-CoV-2 foi detectado na urina (Martinez-Rojas, Vega-Vega et al. 2020), nas fezes de pacientes doentes (Jiang, Deng et al. 2020), em lágrimas e secreção conjuntival com manifestações oculares demonstrando ser essa uma outra porta de entrada para o vírus (Callejon-Leblic, Moreno-Luna et al. 2021).

Pós infecção imaginava-se que os indivíduos gerassem imunidade efetiva e duradoura, mas casos de reinfecção comprovados com testes de rT-PCR e sequenciamento do genoma viral foram documentados desde agosto de 2020 na Europa, Ásia, América do Norte e do Sul, os sintomas apresentados eram em sua maioria (68%) semelhantes à primeira infecção, em 18,8% foram piores e em 12,5% mais leves, o intervalo médio entre a primeira e a segunda infecção foi de 76 dias, este achado sugere que o SARS-CoV-2 pode circular mesmo após atingir imunidade de rebanho (Wang, Kaperak et al. 2021).

Nos rins supõe-se que o vírus entre inicialmente pelos capilares glomerulares em seguida os podócitos são infectados e o fluido tubular com a ligação aos receptores do túbulo proximal, reforça essa hipótese a presença de partículas virais na urina sugerindo dano direto ao rim, outros fatores podem estar associados como: tempestade de citocinas, hipóxia, nefrotoxicidade por drogas e infecções secundárias, todos esses fatores estão envolvidos no desenvolvimento de lesão renal aguda (Ahmadian, Hosseiniyan Khatibi et al. 2021).

O tecido renal expressa ACE2 principalmente nos túbulos renais proximais além de expressar também a protease transmembrana serina 2 (TMPRSS2) em células epiteliais tubulares proximais e nos podócitos o que facilita a replicação do vírus dentro destas células já que a fusão à membrana celular depende desta protease mediada pelos receptores ACE2 para clivar a proteína S em S1(local ativo de ligação), outra via de infecção documentada é através da ligação da proteína S viral ao CD147 (Indutor de Metaloproteinase de Matriz Extracelular/ Basigina) este complexo é uma proteína transmembrana glicosilada que facilita a entrada do vírus tanto nos rins como nos cardiomiócitos induzindo liberação de citocinas, o CD147 raramente é expresso em podócitos normais tendo maior expressão em pacientes com doença renal crônica (Chueh, Zheng et al. 2020).

3.3. EPIDEMIOLOGIA E APRESENTAÇÃO CLÍNICA DA PANDEMIA

Ao redor do mundo foram notificados casos de COVID-19 e dados sobre sintomas, epidemiologia e comorbidades foram divulgados rapidamente variando de acordo com o local do estudo; no Paquistão os sintomas mais frequentemente relatados eram: febre 72,7%, tosse 59,5%, falta de ar 57%, dor muscular 47,1%, odinofagia 36,3%, cefaleia 31,4%, diarreia 37,35%, náuseas e vômitos 12,4%. Ao menos uma comorbidade foi identificada em 39,6% dos pacientes, sendo hipertensão arterial em 12,3%, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares em 7,4%, diabetes em 10,7%, neoplasias em 0,8% e asma em 5,7% (Khan, Khan et al. 2020). Em outro estudo na Itália 68% dos pacientes tinham pelo menos 1 comorbidade, hipertensão arterial esteve presente em 49%, doenças cardiovasculares em 21,5%, dislipidemia em 18%, doença pulmonar obstrutiva crônica em 4% (Grasselli, Zangrillo et al. 2020).

Na China os sintomas mais frequentes foram: febre 98-98,6%, tosse 59,4-76%, dispneia 31,2 - 55%, mialgia ou fadiga 34,8-44%, presença de escarro 28%, cefaleia 8%,

hemoptise 5%, diarreia 3-10,1%; do total 32-46,4% apresentavam alguma comorbidade, a hipertensão arterial foi a mais frequente, presente em 15-31,2% dos pacientes estudados, doenças cardiovasculares em 14,5-15% , diabetes em 10,1- 20% e neoplasias em 7,2% (Huang, Wang et al. 2020) (Wang, Hu et al. 2020).

Ageusia e anosmia foram sintomas característicos da COVID-19 (Pugliese, Vitale et al. 2020), 61,1 - 63% dos pacientes apresentavam alguma manifestação de olfato e ou paladar (disfunções quimiosensoriais) como anosmia completa, hiposmia ou disosmia; disfunções de paladar também foram relatadas frequentemente incluindo ageusia, hipogeusia ou disgeusia, a maioria dos pacientes (66%) relatou desaparecimento dos sintomas a partir do quinto dia de doença (Vaira, Deiana et al. 2020) (Callejon-Leblic, Moreno-Luna et al. 2021).

Em metanálise com 50.466 pacientes os sintomas mais frequentes foram febre (89,1 %), tosse (72,2%), mialgia (42,5%); a incidência de Síndrome da Angústia Respiratório Aguda (SARS) esteve presente em 14, 8%; 96% dos pacientes apresentavam imagens de tomografia pulmonar alteradas, 18,1% evoluíram para casos graves e a taxa de mortalidade foi de 4,3% (Tang, Li et al. 2020), com o avançar da pandemia a taxa de mortalidade subiu drasticamente chegando a 31,4% na China e 21% em Nova York (Tian, Jiang et al. 2020).

Os pacientes confirmados apresentavam quadro clínico variável desde assintomáticos até quadro clínico grave com falência de múltiplos órgãos e óbito (Yue, Bai et al. 2020), as manifestações laboratoriais comumente encontradas foram: linfopenia associada a redução total de linfócitos T CD4+ e CD8+, linfócitos B e Natural killers, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias podendo levar à “tempestade de citocinas” nos casos graves e hipercoagulabilidade evidenciada pelos níveis elevados de dímero D e outros produtos da degradação de fibrina além de elevação no tempo de protrombina; estas alterações cursavam por vezes com lesões microvasculares em pulmões e outros órgãos,

tromboses, coagulação intravascular disseminada (CIVD) e óbito (Pugliese, Vitale et al. 2020).

Em necrópsias realizadas em pacientes vítimas da COVID-19 as lesões pulmonares eram predominantemente periféricas com dano alveolar difuso, infiltração perivascular de linfócitos T, lesões endoteliais graves com presença do vírus intracelular, micro trombos capilares alveolares, trombose disseminada com microangiopatia e angiogênese exuberante (Ackermann, Verleden et al. 2020).

Na forma mais grave da doença temos a tempestade de citocinas caracterizada por febre incessante, hiperferritinemia, citopenia e em metade dos casos ocorre a SDRA (síndrome do desconforto respiratório agudo), elevação de citocinas em especial: IL2, IL7, fator estimulador de colônias de granulócitos, TNF γ , proteína 10 induzível por interferon γ , proteína 1 quimioatraente de monócitos e proteína inflamatória de macrófagos 1 γ (Mehta, McAuley et al. 2020).

Complicações cardiológicas foram listadas ao longo do tempo, como eventos tromboembólicos, eventos coronarianos, arritmias, cardiomiopatias e insuficiência cardíaca, a diminuição da expressão dos receptores ACE2 induz remodelamento, inflamação, distúrbios de contratilidade e lesão miocárdica pela infiltração de macrófagos prolongando a inflamação, a tempestade de citocinas causa lesão direta nos cardiomiócitos, assim como a hipóxia que está presente nos casos graves, ainda são fatores de lesão cardíaca a disfunção endotelial e o estado de hipercoagulabilidade, todas alterações cardíacas são mais frequentes em pacientes com doença renal crônica e se relacionam com pior prognóstico (Loutradis, Pitoulis et al. 2022) (Walsh, Sorgente et al. 2020).

Acometimento neurológico também foi relatado, na forma de encefalopatia por COVID manifestando-se como delirium, rebaixamento do nível de consciência e coma, o sintoma mais frequente e precoce foi cefaleia e em exames de imagem com gadolínio o

acometimento vascular esteve presente (Uginet, Breville et al. 2021), acidentes vasculares cerebrais isquêmicos apareceram mais precocemente e em fases posteriores as micro hemorragias cerebrais foram documentadas (Keller, Brandi et al. 2020).

Nos rins diversas apresentações da doença são possíveis; a necrose tubular aguda é a mais frequente; caracterizada por dilatação dos túbulos, alterações na membrana da borda em escova dos túbulos proximais e proteinúria provavelmente relacionada a alterações hemodinâmicas, hipóxia e por ação viral direta (Gupta, Coca et al. 2021).

3.4. FATORES DE RISCO PARA GRAVIDADE

Fatores de risco começaram a ser pesquisados a fim de se identificar pacientes com maior possibilidade de evoluir com pneumonia grave; em estudo inicial pacientes com quadros graves tinham idade acima de 60 anos e laboratorialmente apresentavam níveis elevados de dímero D, PCR e Peptídeo Natriurético tipo B, valores de albumina reduzidos e linfopenia também estavam presentes, quanto à comorbidades apenas Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) mostrou inicialmente relação com gravidade, tabagismo, diabetes, consumo de álcool e doenças cerebrovasculares não se relacionaram neste momento a casos mais graves (Yue, Bai et al. 2020).

A taxa de casos graves com hospitalização girava em torno de 7 a 10% e as principais complicações eram Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, arritmia e choque, nos pacientes que evoluíram a óbito a contagem de linfócitos caiu em torno do terceiro dia de início da doença, seguida de aumento de leucócitos, neutrófilos e Dímero D no quinto dia de evolução, no sétimo dia houve aumento abrupto da creatinina e ureia, nos pacientes graves os níveis de PCR e citocinas eram elevados (IL2, IL10, IL7, TNF- γ , MIP1A, GCSF, IP10, MCP1) (Chan, Wong et al. 2020).

Na China inicialmente a mortalidade geral por COVID-19 foi de 11,5% e nos não sobreviventes os valores de Dímero-D e produtos de degradação da fibrina mostravam-se mais elevados que nos sobreviventes, assim como os tempos de protrombina e tromboplastina parcial ativada estavam mais alongados, 41% dos pacientes apresentavam alguma doença crônica como doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, neoplasias, doença hepática, disfunção renal crônica ou doenças pulmonares prévias (Tang, Li et al. 2020).

Em revisão sistemática e metanálise com 1813 pacientes os sintomas mais frequentes nos pacientes graves foram: tosse (70,5%), febre (64,1%) e fadiga (44,5%). neste grupo as comorbidades mais frequentes foram: hipertensão arterial (25,4%) e diabetes (16,8%), nos admitidos em unidades de terapia intensiva (UTI) os sintomas mais prevalentes foram: tosse (67,2%), febre (62,9%) e dispneia (61,2%) e as comorbidades mais frequentes: hipertensão (40,5%) e doenças cardiovasculares (24,1%), indivíduos do sexo masculino foram 1,55 vezes mais propensos a serem admitidos em UTI, mas não apresentaram risco maior de gravidade, nesta pesquisa a dispneia foi o único sintoma significativamente associado tanto a necessidade de UTI quanto a maior gravidade clínica; a presença de DPOC, doenças cardiovasculares e hipertensão foi preditora tanto de admissão em UTI quanto de doença grave, diabetes teve significância limítrofe (Jain and Yuan 2020).

Em outra metanálise, idade avançada e sexo masculino foram relacionados com maior risco de morte e a queixa de fadiga foi mais frequente nos pacientes que faleceram. Diabetes, hipertensão arterial, doenças cerebrovasculares, doenças cardiovasculares e doença renal crônica foram associadas a maior risco de morte, laboratorialmente os pacientes que evoluíram a óbito apresentavam níveis significativamente maiores de IL6, PCR, peptídeo natriurético B, troponina, Dímero D, creatinoquinase (CK), desidrogenase láctica (DHL),

plaquetopenia, leucocitose com linfopenia, além disso níveis elevados de creatinina e pior função renal e hepática na admissão aumentaram o risco de morte (Tian, Jiang et al. 2020).

Não existem evidências de que a presença de hipertensão e diabetes tornem os indivíduos mais propensos à infecção por SARS-CoV-2 porém a presença destas 2 comorbidades e também a presença de doenças cerebrovasculares e cardiovasculares os torna mais propensos a desenvolver casos graves e a necessitar de atendimento em UTI, outro dado é que 8% dos pacientes com COVID-19 desenvolvem algum tipo de lesão cardíaca aguda (Li, Yang et al. 2020), a hipertensão aparece com o fator de risco independente para desfechos adversos, internação em UTI e ventilação mecânica (Liang, Shi et al. 2020).

Pacientes com DPOC caracterizada por inflamação crônica das vias aéreas centrais e periféricas com limitação do fluxo expiratório e COVID-19 tem risco 4 vezes maior de desenvolver quadros graves, aumentando também o risco de internação em UTI e óbito, o tabagismo atual ou pregresso, entretanto mostrou dados controversos quanto ao maior risco de doença grave e óbito (Zhao, Meng et al. 2020) (Zhao, Meng et al. 2020).

A presença de diabetes relacionou-se com maior taxa de complicações como quadro grave de COVID, internação em UTI e necessidade de ventilação mecânica, esses riscos são maiores tanto em pacientes com diabetes de início recente diagnosticados durante a internação por COVID como em pacientes sabidamente diabéticos ou em pacientes com hiperglicemia (hemoglobina glicada HbA1c 5,7%-6,4%) quando comparados a não diabéticos (Shrestha, Budhathoki et al. 2021).

Algumas teorias foram levantadas para explicar a relação aumentada entre diabetes e maior gravidade, dentre elas: maior afinidade aos receptores ACE 2 e aumento de sua expressão nos pulmões, depuração viral diminuída, níveis circulantes de furina aumentados (proteína que facilita a entrada do vírus na célula), diminuição da função das células T,

quimiotaxia de neutrófilos diminuída, aumento da susceptibilidade à inflamação, tempestade de citocinas com resposta tardia hiper inflamatória e a presença de doenças cardiovasculares concomitantes (Muniyappa and Gubbi 2020).

Quando analisados dos pacientes que necessitaram de UTI, cerca de 23%, tinham mediana de idade de 66 anos, 60,4% eram homens, a pontuação mediana SOFA na admissão foi de 5 (Sequential Organ Failure Assessment) (Singer, Deutschman et al. 2016) (Figura 3) e a mediana do APACHE II (Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation) (Knaus, Draper et al. 1985) foi de 15 (Figura 4); destes pacientes 55% tinham hipertensão arterial, 30% diabetes, 15% doença arterial coronariana, 8% DPOC e neoplasias em 10%; a mortalidade na UTI foi de 17% e nos pacientes que receberam ventilação mecânica 18,5%; as complicações mais frequentes foram lesão renal aguda (18,9%) e fenômenos tromboembólicos (15,1%) (Yang, Lipes et al. 2020).

SOFA escore	0	1	2	3	4
Respiração: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (a)	> 400	< 400	< 300	< 200	< 100
Coagulação: Plaquetas $10^3/\text{mm}^3$	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hipotensão cardiovascular (b)	PAM > 70	PAM < 70	Dopamina < 5 ou Dobutamina, qualquer dose	Dopamina > 5 ou Epinefrina < 0,1 ou Norepinefrina < 0,1	Dopamina > 15 ou Epinefrina > 0,1 ou Norepinefrina > 0,1
Fígado: Bilirrubinas (mg/dL)	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	> 12,0
SNC: Escala de Coma de <i>Glasgow</i>	> 14	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Renal: Creatinina (mg/dL) ou débito urinário	< 1,2	1,2 - 1,9	2,0 - 3,4	3,5 - 4,9 ou < 500 mL	> 5 ou < 200 mL

Figura 3: Escore SOFA, fonte: K. C. Ghiggi e G. Almeida/ Vittalle, adaptado de Perroca e Gaidzinski, 2006, PaO_2 = pressão arterial de oxigênio, FIO_2 =fração inspirado de oxigênio, PAM=pressão arterial média, SNC= sistema nervoso central.

Outro estudo com 1014 pacientes na Arabia Saudita mostrou que 20,2% dos pacientes necessitaram de UTI, a maioria sendo do sexo masculino, a média de idade não teve valor estatístico em relação ao grupo não UTI, pacientes de UTI apresentavam 10 vezes mais chance de serem fumantes; os sintomas mais frequentes e preditores de gravidade foram: febre, tosse, falta de ar e fadiga: as comorbidade mais frequentes nesses pacientes

foram: diabetes, hipertensão, obesidade, doenças cerebrovasculares, doenças cardiovasculares e doença renal crônica (Alhumaid, Al Mutair et al. 2021). Foi demonstrada em outra pesquisa predomínio de homens (59%-69%) dentre os pacientes que necessitaram UTI, a idade mediana foi de 56-72 anos, neste grupo a mortalidade foi alta (32,3%-56%) e nos que necessitaram de ventilação mecânica a taxa de mortalidade foi ainda maior chegando a 59%, a terapia de substituição renal foi necessária em 9% dos pacientes de UTI (Serafim, Póvoa et al. 2021) (Amit, Sorkin et al. 2020).

Nos Estados Unidos num grande estudo com mais de 100 mil pacientes foi visto que sexo masculino, grandes obesos, usuários do Medicare e idade acima de 60 anos eram fatores preditores de mortalidade (Fiore, Smith et al. 2022), outros estudos não demonstraram relação entre obesidade, tabagismo, dislipidemia, DPOC e mortalidade por COVID-19, entretanto a presença de comorbidades como diabetes, hipertensão, insuficiência cardíaca prévia, neoplasias, doença renal crônica correlacionaram-se com piores prognósticos (Aljabr, Aldossary et al. 2022).

Pacientes que apresentavam complicações durante o curso da doença como lesão cardíaca aguda, lesão hepática aguda ou lesão renal aguda tiveram pior prognóstico e maior risco de morte (Tabbakh, Alhashemi et al. 2022).

Vários fatores foram exaustivamente testados quanto sua relação a risco aumentado de internação em UTI e morte, a presença de obesidade, sexo masculino e doença renal crônica impactou nesses desfechos (Suleyman, Fadel et al. 2020), a mortalidade no grupo de pacientes que necessitou de UTI (26,2%) mostrou-se mais elevada do que no grupo que permaneceu em enfermaria (20,5%) e neste grupo quando foi necessário ventilação mecânica a mortalidade foi ainda maior (31,2%); é interessante notar que se o paciente necessitasse de terapia de substituição renal a mortalidade subia para 46,9% perdendo apenas

para aqueles que utilizaram ECMO (oxigenação extra corpórea por membrana) com 69,2% de mortalidade (Murthy, Archambault et al. 2021).

A taxa de mortalidade chegou a ser 3 vezes maior em pacientes que cursaram com insuficiência renal aguda (Stasi, Castellano et al. 2020), no Brasil 1 em cada 6 pacientes com lesão renal aguda necessitou de terapia de substituição renal e desses 1 em cada 3 evoluiu a óbito (Serafim, Póvoa et al. 2021).

SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO DE GRAVIDADE APACHE II									
A	4	3	2	1	0	1	2	3	4
T retal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
PAM	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
FC	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
FR	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
SatO ₂	> 499	350-499	200-349		< 200				
SiFiO ≥0,5 SiFiO ≤0,5					> 70	61-70		56-60	< 56
pH art.	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Cr (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Ht (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
GB (x1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		<1
Soma de pontos (A)= 0 a 4 pontos por cada item,consoante valores.									
ESCALA DE COMA DE GLASGOW (B)					ÍNDICE DA IDADE (C)				
Avaliação da abertura ocular/ Avaliação da resposta verbal/ Avaliação da resposta motora					Idade em anos:				
					<45 anos: 0 pontos				
					45-54: 2 pontos				
					55-64: 3 pontos				
					65-74: 5 pontos				
Soma de pontos (B)=15- Escala de coma de Glasgow atual					≥75: 6 pontos				
CONDIÇÕES CRÔNICAS (D)									
Comorbidades:									
- Sem história de condições crônicas: 0 pontos									
- Com história de condições crônicas, se o doente for admitido após cirurgia eletiva: 2 pontos									
- Com história de condições crônicas, se o doente for admitido por cirurgia de urgência ou por outro motivo: 5 pontos									
ESCORE APACHE II= Somatório de A+ B+ C+ D									

Figura 4: Escore APACHE 2, fonte (Ferreira Ade, Bartelega et al. 2015) adaptado de Knaus WA; Draper EA; Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit care Med 1985; 13(10): 818-29. T retal=temperatura retal; PAM=pressão arterial média; FC=frequência cardíaca; FR=frequência respiratória; Sato2=saturação de oxigênio; pH art=pH arterial; Na=sódio plasmático; K=potássio plasmático; Cr=creatinina; Ht=hematócrito; GB=global de leucócitos

Vários estudos mostraram a relação entre mortalidade e insuficiência renal aguda, mas pouco se cita sobre a relação entre a condição da função renal basal do paciente e sua relação com mortalidade, nosso estudo busca essa resposta.

3.5. LESÃO RENAL AGUDA E MORTALIDADE

A lesão renal aguda é a complicação extrapulmonar mais frequente na COVID-19, ocorrendo em 29% dos casos graves, desse total 25% evoluem para terapia de substituição renal, nesse grupo a mortalidade chega a 80% sugerindo que além de frequente quanto mais grave maior a mortalidade (Martinez-Rojas, Vega-Vega et al. 2020).

A fisiopatologia da lesão renal na COVID é multifatorial:

- 1- O fato dos rins expressarem abundantemente a enzima conversora de angiotensina 2 onde o vírus se liga prediz infecção direta, a presença de proteinúria e hematúria são frequentemente encontradas e traduzem lesão renal intrínseca pela infecção das células epiteliais e podócitos renais.
- 2- Oclusão microvascular e lesão endotelial também já foram documentadas (Lowe, Ferrari et al. 2021).
- 3- Possivelmente a tempestade de citocinas que acompanha a necessidade de ventilação mecânica também está envolvida (Hirsch, Ng et al. 2020).
- 4- Existem evidências *in vitro* de que a IL8 (fator quimioatraente de neutrófilos e de linfócitos T) é secretada pelo rim por estímulo inflamatório, como também pela presença de proteinúria e albuminúria e com isso perpetuaria o estímulo inflamatório (Stasi, Castellano et al. 2020), ficando esta uma hipótese ainda em investigação.
- 5- Necrose tubular aguda.
- 6- Alterações hemodinâmicas relacionadas à ventilação mecânica.

- 7- Disfunção cardíaca na miocardite viral com baixo débito cardíaco induzindo hipotensão, congestão da veia renal e hipoperfusão diminuindo a taxa de filtração glomerular (Martinez-Rojas, Vega-Vega et al. 2020).
- 8- O uso de antibióticos e antivirais com potencial nefrotóxico (Gupta, Coca et al. 2021).

O sistema complemento é o primeiro a ser ativado na resposta imune a agentes virais, entretanto sua ativação exacerbada aumenta a resposta inflamatória, a hipercoagulabilidade e a lise celular, manifestações da falência de múltiplos órgãos. Em biópsias renais de pacientes com COVID foi identificada a presença de complemento nas células tubulares renais associada a necrose tubular, os produtos de ativação de C5 foram identificados na micro vasculatura pulmonar, renal, intestinal, cerebral, cardíaca e em vasos sanguíneos de modo geral demonstrando o papel do endotélio expressando o fator tissular que ativa a cascata de coagulação predispondo a hipercoagulabilidade na fisiopatologia da infecção por COVID (Stasi, Castellano et al. 2020).

Nos rins a ACE 2 é expressa nos podócitos, células parietais, mesangiais, capsula de Bowman, na borda em escova dos túbulos proximais e no ducto coletor (Martinez-Rojas, Vega-Vega et al. 2020), os rins expressam mais ACE 2 do que o tecido pulmonar (Ahmadian, Hosseiniyan Khatibi et al. 2021).

Lesão renal aguda em pacientes com quadro clínico leve a moderado não é frequente (5%) (Martinez-Rojas, Vega-Vega et al. 2020), contudo nos casos graves a lesão renal ocorre em 20 a 44% dos pacientes com necessidade de UTI e de ventilação mecânica, evidências de lesão renal aguda em estágio I, II ou III são relatadas sendo que 20% evolui para estágio III necessitando de terapia de substituição renal, foram relacionadas como fatores de risco para desenvolver lesão renal aguda: presença de idade avançada, diabetes, dímero D elevado,

imunossupressão, linfopenia, hipertensão, raça negra, doença cardiovascular, (Hirsch, Ng et al. 2020) aumento dos escores APACHE II e SOFA, ventilação mecânica invasiva e suporte inotrópico ou vasopressor, a mortalidade no grupo com lesão renal aguda e necessidade de ventilação mecânica variou de 25% a 66% em comparação com 15 % de mortalidade hospitalar geral, dos pacientes que sobreviveram, a recuperação da função renal ocorre entre 18,1% a 100% deles em até 60 dias após admissão em UTI, quando avaliados na alta hospitalar 0,3 % mantiveram-se dependentes de terapia de substituição renal (Gupta, Coca et al. 2021) (Lowe, Ferrari et al. 2021).

A doença renal aguda na COVID-19 pode se manifestar de diferentes formas sendo a necrose tubular aguda a mais frequente e em até 80% dos casos necessitará de terapia de substituição renal, a nefrite intersticial aguda é outra forma de apresentação estando associada à infiltração do interstício por células inflamatórias possivelmente mediada por CD147, mas pode também relacionar-se com o uso de alguns antibióticos, a podocitopatia ou glomeruloesclerose focal colapsante pode estar presente e sua fisiopatologia ainda é incerta podendo relacionar-se com a tempestade de citocinas e com a regulação de micro RNA, por fim a doença renal aguda pode manifestar-se como microangiopatia, a coagulopatia associada a COVID com a ativação de fatores inflamatórios e insuficiência da ACE2 deve ser a responsável por esta forma clínica, já tendo sido identificados micro trombos glomerulares (Chueh, Zheng et al. 2020).

Relacionada à alta mortalidade, a insuficiência renal aguda pode estar presente em 89% dos casos graves, marcadores como a Cistatina C e Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), são utilizados com a finalidade de identificar precocemente lesões renais, estando a última elevada em 25% dos pacientes que desenvolvem insuficiência renal aguda na COVID-19 (Luther, Bülow-Anderberg et al. 2021). A NGAL é uma proteína ativada nos rins após injúria isquêmica, sepse ou por nefro toxicidade, podendo ser

encontrada tanto na urina como no plasma, e utilizada como biomarcador preditivo e precoce de lesão renal (Bennett, Dent et al. 2008).

Alguns autores contrariamente afirmam que a NGAL não se relaciona com função renal em pacientes não críticos de COVID, estando sim relacionada à ativação do sistema imune ou à presença de infecções bacterianas associadas (Volbeda, Jou-Valencia et al. 2021); produzida nos túbulos renais proximais e distais e em outros tecidos como estômago, cólon, coração, pulmões, adipócitos e neutrófilos, é uma proteína que quela o ferro e transporta vitaminas e feromônios, sofrendo influência de processos inflamatórios (Serwin, Cencerska-Heryć et al. 2022).

3.6 DOENÇA RENAL CRONICA E MORTALIDADE

Doença renal crônica afeta aproximadamente 13% da população dos EUA (mais de vinte milhões de pessoas), está associada a complicações graves como: doença cardiovascular, anemia, hiperlipidemia e doença óssea metabólica (Thomas, Kanso et al. 2008), definida como a presença de dano renal estrutural ou alteração funcional por 3 meses ou mais. São marcadores de dano renal: excreção anormal de albumina, anormalidades no sedimento urinário, alterações de eletrólitos por anormalidades em túbulos renais, alterações estruturais histológicas, anormalidades detectadas em exames de imagem ou histórico de transplante renal; a função renal é medida pela taxa de filtração glomerular (TFG), estando diminuída quando $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (Wanner and Tonelli 2014), o estadiamento dos pacientes de acordo com a TFG é recomendado e possibilita a estratificação do risco para complicações (Gur, Levy et al. 2022).

A taxa de filtração glomerular pode ser calculada pela equação CKD/EPI (Figura 5) (Silveiro, Araújo et al. 2011) que usa como variáveis a idade, sexo e creatinina.

GÊNERO	CREATININA SÉRICA	FÓRMULA
FEMININO	< ou = 0,7	$TFG=144 \times (Cr/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{idade}$
	> 0,7	$TFG=144 \times (Cr/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{idade}$
MASCULINO	< ou = 0,9	$TFG=144 \times (Cr/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{idade}$
	> 0,9	$TFG=144 \times (Cr/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{idade}$

Figura 5: CKD/EPI, fonte: adaptado de Silverio, Araújo et al, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, 2011, TFG= taxa de filtração glomerular, Cr= creatinina.

A classificação da DRC por categoria de TFG é feita da seguinte forma: G1: TFG > ou = 90 ml/min, normal ou alta; G2: 60 a 89 ml/min, levemente diminuída; G3a: 45 a 59 ml/min, leve a moderadamente diminuída; G3b: 30 a 44 ml/in, moderada a severamente diminuída; G4: 15 a 29 ml/min, severamente diminuída e G5: < 15 ml/min, falência renal; feita esta classificação deve-se também classificar a categoria de albuminuria, sendo A1 albuminuria em 24 horas menor que 30 mg/24 h (normal ou levemente aumentada), A2: 30-300 mg/24 h (aumento moderado) e A3: > 300mg/24 h (severamente aumentado), de posse das duas estratificações tanto da TFG como da albuminuria classificam-se os pacientes em diferentes classes de risco (Wanner and Tonelli 2014), demonstrado na figura 6.

**Classificação e Risco de Progressão da DRC
KDIGO, 2012**

	BAIXO RISCO
	MODERADO RISCO
	ALTO RISCO
	MUITO ALTO RISCO

				Níveis de Albuminúria		
				A1	A2	A3
				Normal para ligeiro aumento	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorias da DRC pela TFG (ml/min/1.73 m ²)	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Diminuição ligeira	60-89			
	G3a	Diminuição moderada	45-59			
	G3b	Diminuição pouco severa	30-44			
	G4	Diminuição grave	15-29			
	G5	Falência renal	<15			

Figura 6: KDIGO, fonte: <https://www.drjosneto.com.br/blog/doenca-renal-cronica-2-el-nao-perdoa/>, TFG=taxa de filtração glomerular.

A DRC está associada a estresse oxidativo, desregulação imunológica e linfopenia, fatores que podem ter relevância nos piores desfechos clínicos deste grupo, a mortalidade aumenta com o aumento do estágio de DRC, doentes renais crônicos ainda apresentam valores mais elevados à admissão de ferritina, dímero D e troponina (Gur, Levy et al. 2022).

Pacientes que apresentaram doença renal na admissão detectada por níveis elevados de creatinina, ureia, pela presença de proteinúria ou hematúria ou pacientes com disfunção renal em estágios I, II ou III tiveram maior risco de morte intra-hospitalar por COVID, dessa forma não somente o desenvolvimento de insuficiência renal aguda, mas também a presença de doença renal na admissão relacionou-se a maior mortalidade hospitalar, maior risco de internação em UTI e de ventilação mecânica (Cheng, Luo et al. 2020), pacientes com doença

renal crônica dialítica ou não, tiveram taxa de mortalidade em 28 dias de 50%, a força dessa associação varia de acordo com o grau de disfunção renal, sendo maior quanto pior o estágio da doença renal (Flythe, Assimon et al. 2021).

Dados anteriores demonstraram que a presença de doença renal crônica na chegada ao hospital está associada a maior risco de mortalidade e de evoluir com insuficiência renal aguda, existe ainda a discussão sobre múltiplos fatores nesses pacientes que poderiam levar a pior prognóstico como idade avançada e presença de diabetes ou doenças cardiovasculares (Portolés, Marques et al. 2020), a prevalência de DRC em pacientes com COVID-19 varia entre 0,7% a 47,6% e a prevalência de DRC em estágio final foi de 2,3% (Kunutsor and Laukkanen 2020).

Na Inglaterra estudo com mais de 17 milhões de pacientes demonstrou que taxa de filtração glomerular entre 30 e 60 ml/min estava relacionada a risco aumentado de 1,33 para mortalidade e quando abaixo de 30 ml/min o risco aumentou para 2,52. Pacientes já em uso de terapia dialítica tem maior gravidade, 57% precisaram de hospitalização com taxa de mortalidade variando entre 21% a 32%, este grupo quando necessitou de UTI teve a mortalidade aumentada para 50%, a presença de doença renal crônica aumenta o risco de COVID grave, nesses casos se sobrepõe ainda a insuficiência renal aguda aumentando a mortalidade (Long, Strohbehn et al. 2022), outra revisão sistemática e metanálise realizada com 15.017 pacientes confirmou que DRC e terapia de substituição renal aumentam o risco de doença grave por COVID (Singh, Malik et al. 2022).

A incidência de COVID nos portadores de doença renal crônica em terapia de substituição renal demonstrada anteriormente chega a 105 por 10.000 pessoas/semana contra 16 por 10.000 pessoas/ semana naqueles que não necessitam de terapia de substituição renal, a mortalidade para doentes renais crônicos com COVID foi de 32 por 1.000/semana, risco 10 vezes maior que em indivíduos que não tem doença renal crônica (DRC) (Chung, Palmer

et al. 2021), existem evidências de que DRC é um fator de risco independente mesmo após ajuste para fatores de confusão levantados frequentemente como diabetes, hipertensão e doença cardiovascular (Teixeira, Barone et al. 2022).

A presença de DRC sem necessidade de terapia de substituição renal é um fator independente de risco para morte intra-hospitalar e de mau prognóstico quando comparado aqueles sem DRC e cursa com quadro inicial de gravidade moderada (75%), maior necessidade de internação (50%) e chance de óbito de 50%, ou seja, quanto mais grave a disfunção renal pré-existente maior a gravidade e risco de morte (Yang, Shi et al. 2021).

Durante a pandemia houve grande preocupação com os pacientes que receberam transplante renal e o risco de maior gravidade e mortalidade, neste público não houve diferença estatística significativa entre receptores de doadores vivos ou falecidos, nem com o tempo de transplante, a mortalidade precoce foi alta variando entre 24%, 30% a 32%, identificados os seguintes fatores de risco: idade avançada, diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença cardiovascular, o tratamento imunossupressor não está bem estabelecido como fator de risco independente (Alberici, Delbarba et al. 2020) (Nair, Jandovitz et al. 2020) (Cravedi, Mothi et al. 2020), outros fatores de risco relatados foram: linfopenia, níveis mais altos de desidrogenase láctica, elevação de pro calcitonina e IL6, além de TFG mais baixas (Toapanta, Torres et al. 2021); em receptores 44% dos hospitalizados evoluíram com insuficiência renal aguda e 23% necessitaram de terapia de substituição renal.

A presença de DRC aumenta o risco de morte na COVID, tanto em pacientes em fila de espera para transplante quanto em receptores, os pacientes em fila de espera apresentaram ainda maior mortalidade (25%) e maior risco de hospitalização (82%) do que os receptores com respectivamente 16% de mortalidade e 65% de risco de hospitalização (Craig-Schapiro, Salinas et al. 2021), na França de março a junho de 2020 a COVID foi responsável pela

morte de 42% dos pacientes em lista de espera e 44% dos receptores naquela região (Thaunat, Legeai et al. 2020), demonstrando a necessidade de se identificar esta população.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar fatores de predição de morte por todas as causas em pacientes com COVID-19 estratificados pela TFG basal (na admissão hospitalar).

4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

- Analisar a mortalidade por todas as causas de acordo com a TFG em 4 classes conforme a classificação proposta por KDIGO.
- Analisar a mortalidade por todas as causas de acordo com os níveis séricos de diferentes biomarcadores, incluindo IL1 β , IL4, IL6, IL10, IL15, IFN γ , PCR, TNF α e NGAL
- Analisar os níveis séricos de diferentes biomarcadores nos subgrupos de pacientes estratificados pela TFG basal.

5.MATERIAL E MÉTODOS

5.1 ASPECTO ÉTICO

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), com o número de registro 3.944.734, a análise dos biomarcadores foi realizado no Laboratório Experimental Multiusuário (LEM) da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR) com coleta de dados no Hospital Marcelino Champagnat de Curitiba, houve parceria com a empresa Siemens Healthineers, que forneceu anticorpos, reagentes e equipamento para análise dos biomarcadores renais, a mesma declara que não há conflitos de interesse, a avaliação de mediadores inflamatórios foi realizada através do fomento de edital interno da Pontifícia Universidade Católica do Paraná e do Banco Regional de Desenvolvimento do Extremo Sul (BRDE).

5.2 TIPO DE PESQUISA

Esta pesquisa é um estudo coorte retrospectivo com análise documental e coleta de dados de prontuário digital Tasy® (Phillips Healthcare) realizada por doutorandos, mestrandos e alunos de iniciação científica, treinados e que assinaram Termo de Ciência e Responsabilidade Institucional, dos pacientes admitidos e internados tanto em enfermaria quanto em UTI no hospital Marcelino Champagnat em Curitiba no Paraná no período de 19/03/2020 a 07/08/2021 com diagnóstico confirmado de COVID-19 pelo método de rT-PCR.

5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram utilizados como critérios de inclusão: pacientes de ambos os sexos com idade igual ou superior a 18 anos, que tiveram diagnostico de COVID-19 confirmado por teste

molecular (rT-PCR) realizado na admissão ou em até 15 dias desta, internados no Hospital Marcelino Champagnat de 19/03/2020 a 07/08/2021 por esta causa.

Somente foram incluídos pacientes que assinaram o termo de consentimento livre esclarecido ou quando este termo foi assinado por um parente próximo responsável.

Foram excluídos os pacientes internados por outras causas neste hospital e que testaram positivo para COVID-19, prontuários que não continham o exame de rT-PCR ainda que descrito em evolução foram excluídos, pacientes que não realizaram dosagem de biomarcadores também foram excluídos da amostra, além de pacientes que apresentavam sorologia positiva para HIV e aqueles que utilizaram Tocilizumabe durante a internação.

5.4 COLETA DE DADOS DEMOGRÁFICOS.

Nossa população de estudo inicial era de 442 pacientes todos adultos, admitidos no Hospital Marcelino Champagnat de 19 de março de 2020 a 07 de agosto de 2021, para ser incluído no estudo era necessário diagnóstico confirmado de COVID-19 pelo método do rT-PCR, este deveria ser o motivo da internação, os dados foram levantados de prontuários e analisados desde a admissão até a alta hospitalar ou óbito.

Exluímos da amostra inicial 5 pacientes com teste rT-PCR negativo, na sequência foram excluídos 39 pacientes que utilizaram Tocilizumabe e 1 paciente soro positivo para vírus da imunodeficiência humana (HIV), ficamos com n de 397 pacientes, destes 7 tiveram dados perdidos de biomarcadores, restando 390 pacientes que compõe nossa amostra (Figura 7).

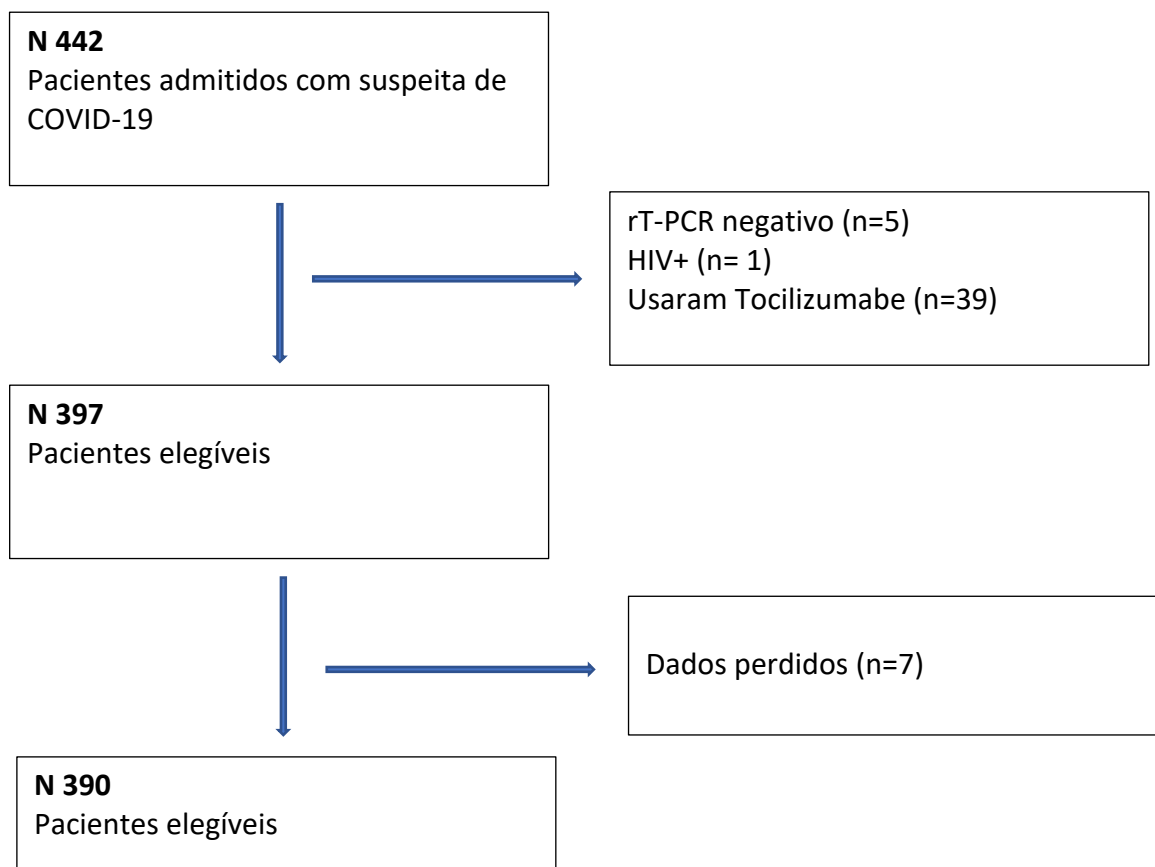


Figura 7: Fluxograma de seleção da amostra, fonte: a autora.

As variáveis analisadas foram: sexo, idade, tempo de início dos sintomas, índice de massa corporal (IMC), presença de comorbidades como: diabetes, hipertensão arterial, insuficiência coronariana, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica, infarto agudo do miocárdio prévio, insuficiência cardíaca, asma e uso de medicamentos inibidores da enzima de conversão de angiotensina (iECA) ou de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA). Foram coletados parâmetros clínicos como frequência respiratória, pressão arterial sistólica e saturação arterial de oxigênio em ar ambiente na admissão.

Amostras de sangue foram coletadas pela equipe de enfermagem que as fracionava e recebendo dois destinos diferentes, parte das amostras era encaminhada ao laboratório

habitual do próprio hospital, processadas na sua rotina assim que recebidas, onde foram dosados: hemograma, Proteína C reativa, Dímero D, creatinina, ureia, albumina e gasometria arterial a outra parte era mantida a -20 °C e em no máximo 2h após a coleta transportadas para o LEM na PUCPR onde eram centrifugadas por 15 minutos a 3000 RPM, separados soro e plasma em tubos identificados de 1,5 e 0,6 ml na sequência eram armazenados a -80 C° até a dosagem dos biomarcadores inflamatórios renais e interleucinas em 72 a 96 horas após a coleta do material biológico.

Foram levantados os seguintes dados laboratoriais: dosagem sérica de albumina, Interleucinas 6, 10, 4, 15 e 1 β , NGAL, Interferon gama (IFN γ), Fator de necrose tumoral α (TNF), cistatina C, creatinina, ureia, proteína C reativa (PCR), Dímero-D, hemograma e saturação arterial de oxigênio em ar ambiente sem suporte de oxigênio na admissão.

Para a realização da dosagem de NGAL, albumina e cistatina C foi utilizada a nefelometria com o nefelômetro automatizado BN ProSpec® System (Siemens Healthcare Diagnostics) de acordo com as instruções do fabricante (Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH), a detecção das citocinas foi feita com kit comercial ELISA (ImmunoTools, Friesoythe, Germany), em placa não sensibilizada de 96 poços, seguindo as instruções do fabricante e quantificação da absorbância foi realizada pelo leitor de microplaca Versamax.

A taxa de filtração glomerular foi calculada pela equação CKD/EPI (Figura 5) (Inker, Eneanya et al. 2021) que usa como variáveis a idade, sexo e creatinina, foi utilizada a creatinina sérica basal da primeira amostra coletada durante internação e o resultado foi estratificado em faixas de filtração glomerular segundo KDIGO (Figura 6) (de Boer, Caramori et al. 2020) em G1 $\geq$ ou = 90 ml/min = normal ou alta, G2 60 a 89 ml/min = levemente diminuída, G3 30 a 59 ml/min = leve/moderadamente diminuída, G4 15 a 29 ml/min = muito diminuída e G5 $<$ 15 ml/min = falência renal.

De posse dos pesos dos indivíduos e da estatura foi calculado o índice de massa corpórea (IMC) e estratificado de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) em $< 18,5$ = abaixo do peso normal, de 18,5 a 24,9 = normal, de 25 a 29,9 = sobrepeso, de 30 a 34,9 = obesidade grau I, de 35 a 39,9 = obesidade grau II e maior ou igual a 40 = obesidade grau III (Figura 8) (Organization 2000).

CLASSIFICAÇÃO	ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (IMC)
ABAIXO DO PESO	ABAIXO DE 18,5
PESO NORMAL	18,5 – 24,9
SOBREPESO	25 – 29,9
OBESIDADE GRAU I	30 – 34,9
OBESIDADE GRAU II	35 – 39,9
OBESIDADE GRAU III OU MÓRBIDA	MAIOR OU IGUAL 40

Figura 8: IMC, fonte: adaptado de WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO, 1997.

Foram considerados diabéticos os pacientes que já tinham este diagnóstico à internação, para todas as dosagens séricas de biomarcadores ou outros parâmetros laboratoriais consideramos a primeira coleta de sangue durante a internação.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram descritas em percentuais e valores absolutos, enquanto as variáveis quantitativas estão expressas em médias, desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil a depender da sua distribuição. Para análise de sobrevida o evento de interesse foi morte por qualquer causa durante a internação e usamos regressão logística para identificar os fatores preditores em análise univariada. Para analisar o impacto na mortalidade dos níveis dos biomarcadores nas diferentes classes de TFG basal realizamos uma análise multivariada com duas variáveis, o biomarcador em questão e a classificação pela TFG. Com esses dados calculamos a predição de mortalidade para os diferentes níveis séricos do biomarcador estratificado para as diferentes TFG. Finalmente, para avaliar a variabilidade nos valores de diferentes biomarcadores calculamos o Z-score para cada um dos biomarcadores e plotamos em gráfico de dispersão para permitir a comparação visual lado a lado. O valor de significância estabelecido foi o padrão de 0.05. Todas as análises foram realizadas com o programa STATA17.

7. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Do total de 442 pacientes selecionados inicialmente, 5 indivíduos foram excluídos por apresentarem teste molecular negativo para COVID, outros 39 pacientes saíram da amostra por terem utilizado Tocilizumabe e mais 1 foi eliminado por ser soropositivo para HIV, após esta seleção inicial mais 7 pacientes foram eliminados devido dados perdidos quanto à dosagem de biomarcadores, ficamos então com a população final de 390.

Retiramos de nossa amostragem 39 pacientes que fizeram uso de Tocilizumabe, anticorpo monoclonal que se liga ao receptor da Interleucina 6 (IL6) antagonizando seu efeito pró inflamatório e de recrutar células B e T (Mouffak, Shubbar et al. 2021), a IL6 é uma das envolvidas na tempestade de citocinas (Samaee, Mohsenzadegan et al. 2020) consequentemente nesses pacientes sua dosagem estaria anormalmente reduzida por efeito da droga, além desses pacientes 1 com sorologia positiva para HIV em uso de antiretrovirais também foi retirado da amostra por sua ação até o momento de análise ser incerta na COVID-19.

As características de nossa população estão descritas nas Tabelas 1 a 5; do total de nossa amostra 62,3% eram do sexo masculino, a idade média foi de 55,6 anos e no momento da internação os pacientes estavam no quarto dia ou mais de sintomas (Tabela 1).

Tabela 1. Estatística descritiva da população.

Os valores são apresentados como número (%) ou média $\pm$ desvio-padrão e mediana (Q1 – Q3).

Variável	Valor
Dias de sintomas	7.9 ± 3.5
Idade (anos)	55.6 ± 16.4
Índice de massa corporal	29.9 ± 4.8
Sexo masculino	62.3%
iECA	4.4%
BRA	24.5%

As comorbidades mais frequentes foram: hipertensão arterial (39,5%), diabetes mellitus (22,8%), doença arterial coronariana (5,4%), asma (5,4%) insuficiência cardíaca (5,2%), infarto do miocárdio (4,4%) e doença pulmonar obstrutiva crônica (3,1%) (Tabela 2).

Tabela 2. Estatística descritiva da população.

Presença de comorbidades.

Os valores são apresentados como número (%) ou média ± desvio-padrão e mediana (Q1 – Q3).

Variável	Valor
Hipertensão arterial	39.5%
Diabetes	22.8%
Doença arterial coronariana	5.4%
Asma	5.4%
Insuficiência cardíaca	5.2%
Infarto do miocárdio	4.4%
DPOC	3.1%

Tabela 3. Estatística descritiva da população.

Parâmetros clínicos.

Os valores são apresentados como número (%) ou média $\pm$ desvio-padrão e mediana (Q1 – Q3).

Variável	Valor
Frequência respiratória	22.1 $\pm$ 5.3
Pressão arterial sistólica	128.6 $\pm$ 19.8
Saturação O2	91.6 $\pm$ 5.3

Mais de 80% de nossa população apresentava taxa de filtração glomerular normal ou discretamente diminuída a minoria 0,5% apresentava falência renal à admissão (Tabela 4). Em todo o grupo estudado 20 pacientes em algum momento necessitaram de terapia renal substitutiva.

Tabela 4. Estatística descritiva da população.

Função renal e mortalidade.

Os valores são apresentados como número (%) ou média $\pm$ desvio-padrão e mediana (Q1 – Q3).

Variável	Valor
TFG (ml/min)	89.3±26.4
KDIGO	
I	63.3%
II	22.3%
III	11.3%
IV	2.5%
V	0.5%
Mortalidade	15,4%

Dois dados chamam a atenção; primeiro, o predomínio de indivíduos com sobrepeso ou obesidade, verificamos que apenas 12 % da população tinha IMC abaixo de 25 (Tabela 1) e o outro dado é que nossa população apresentou níveis séricos de albumina abaixo dos valores da normalidade (3,5 a 5,2 mg/dl), apesar disso verificamos que quanto maior a dosagem de albumina menor a chance de evento (morte) (Tabela 5).

Tabela 5. Estatística descritiva da população.

Dados laboratoriais.

Os valores são apresentados como número (%) ou média ± desvio-padrão e mediana (Q1 – Q3).

Variável	Valor
Albumina (g/dL)	2.6±0.8
Cistatina C	1.2±0.7
Dímero D	704 (416-1126)
Hemoglobina(g/dL)	13.9 ±1.7
IFN γ	7.3 (4.1-10.3)
NGAL	96.4 (1.22-150)
IL1 β	8.7 (6.9-12.7)
IL4	6.5 (4.6-11.8)
IL6	11.1 (6.8-23.1)
IL10	6.8 (5.3-12.0)
IL15	7.1 (4.4-10.3)
TNF α	67.9 (6.0-11.8)
Leucócitos (mil)	9.3± 7.6
Linfócitos (mil)	952 (587-1314)
Plaquetas (mil)	204.7 ± 78.3
Proteína C reativa	100.5 ± 80.1

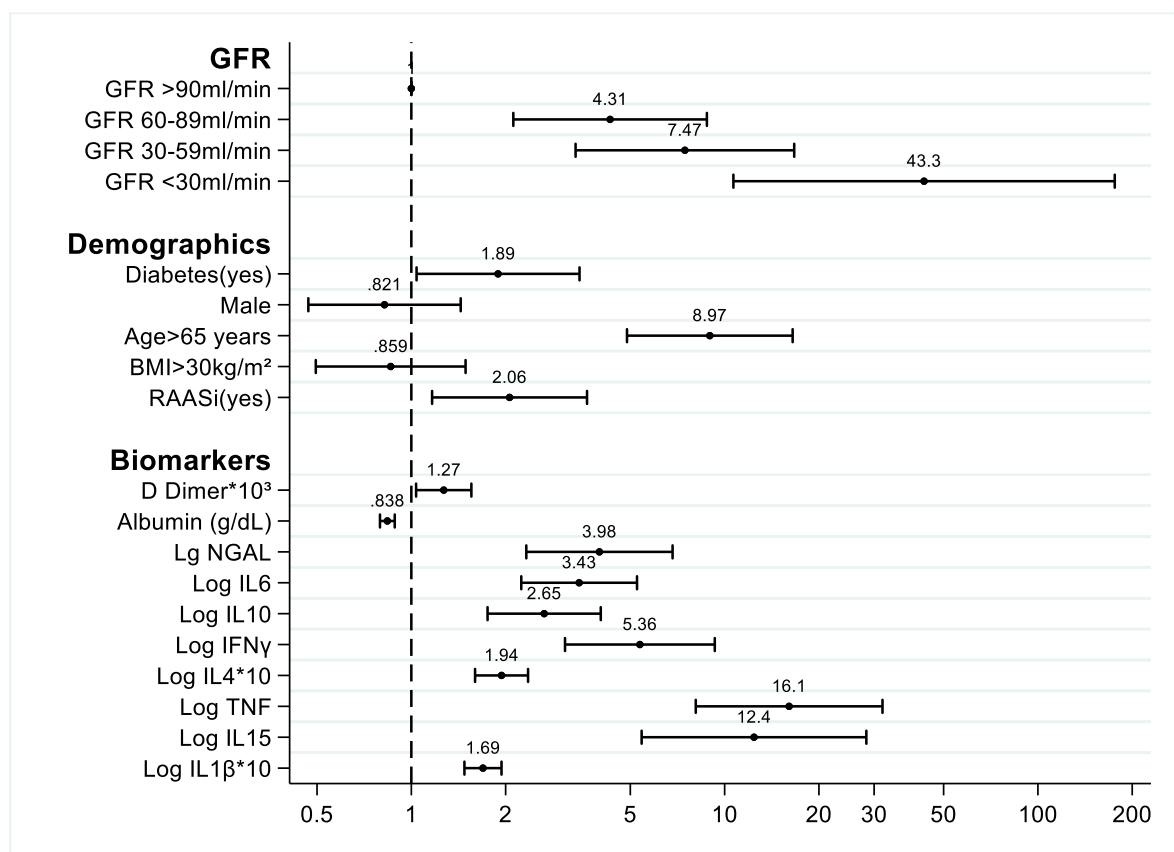
Em nosso estudo a mortalidade bruta foi de 15.4% (n = 60) (Tabela 4), a mortalidade por COVID-19 varia muito entre estudos dependendo do momento da pandemia, do local observado, da disponibilidade de leitos UTI e do tempo de acompanhamento, oscilando entre 57% a 78% nos Estados Unidos (Richardson, Hirsch et al. 2020) (Bhatraju, Ghassemieh et al. 2020), na Itália podendo chegar a 61% (Grasselli, Zangrillo et al. 2020), na China estudos mostram mortalidade de 67% a 79% (Guan, Ni et al. 2020) (Zhou, Yu et al. 2020), 56% em Israel (Amit, Sorkin et al. 2020) e no Brasil 30,6%

(Serafim, Póvoa et al. 2021) em nosso estudo 15%, taxa ainda elevada, justificando a busca por fatores preditores de risco.

Utilizando regressão logística identificamos os fatores preditores de morte em análise univariada (Figura 9) e demonstramos que entre as variáveis; idade avançada, diabetes e uso de inibidores da enzima de conversão de angiotensina ou bloqueadores de receptor de angiotensina apresentaram-se como fator de risco para mortalidade, enquanto sexo masculino e obesidade não foram preditores de morte.

Figura 9: Mortalidade na Internação (odds ratio).

GFR=taxa de filtração glomerular, demographics= dados demográficos, male=sexo masculino, age=idade, BMI=índice de massa corpórea, RASSi=uso de bloqueadores do receptor de angiotensina ou de inibidores da enzima conversora de angiotensina, biomarkers=biomarcadores, D dimer D=dímero D, albumin=albumina.



Idade avançada como fator de risco para mortalidade (Zhao, Yu et al. 2022) (Zhou, Yu et al. 2020) (Choi, Chau et al. 2003) (Yang, Shi et al. 2021) foi vista em estudos prévios mesmo quando excluídos fatores de confusão como comorbidades.

O diabetes frequentemente é relacionado a maior mortalidade em pacientes graves como o achado de nossa pesquisa (Yan, Yang et al. 2020), foram descritas algumas características próprias desta população envolvendo a afinidade aumentada aos receptores ACE 2 e maior expressão pulmonar, depuração viral diminuída, níveis circulantes de furina aumentados, alterações imunes e maior ocorrência de tempestade de citocinas nesta população, além de sua associação com comorbidades cardiovasculares que poderiam justificar a maior mortalidade (Muniyappa and Gubbi 2020).

Níveis elevados de Dímero D aparecem como preditores de morte tanto em nossa pesquisa como em outras, como preditor de gravidade, por sinalizar distúrbios da coagulabilidade envolvidos na etiologia das lesões microvasculares em pulmões e outros órgãos, trombozes e coagulação intravascular disseminada (Yue, Bai et al. 2020) (Pugliese, Vitale et al. 2020) (Tang, Li et al. 2020).

Elevações de IL6 também foi marcador de mortalidade aumentada, esta IL foi identificada em necropsias de pacientes com extenso comprometimento pulmonar que faleceram, é vasto na literatura sua relação com maior gravidade, aventa-se que o fato de estar envolvida já no início da ativação imune através da via inata e na manutenção desta até o desencadeamento da cascata de citocinas explique esta relação (Frisoni, Neri et al. 2022) (Dorgham, Quentric et al. 2021) (Gubernatorova, Gorshkova et al. 2020) (Tian, Jiang et al. 2020).

O uso de medicamentos bloqueadores do receptor de angiotensina ou de inibidores da enzima conversora de angiotensina mostraram-se fatores de risco em nossa análise, mas

devemos ter cautela com este dado, pois pode haver fatores de confusão envolvidos como presença de comorbidades e idade avançada (Grasselli, Zangrillo et al. 2020).

A elevação de todos os biomarcadores foi fator de risco para mortalidade, dentre eles o TNF e a IL15 foram os preditores de mortalidade mais fortes, o TNF modula a expressão gênica para fatores de crescimento, citocinas, fatores de transcrição e receptores, sendo citada sua relação tanto com maior gravidade, necessidade de ECMO, como com maior mortalidade (Zanza, Romenskaya et al. 2022) (Huang, Wang et al. 2020).

Proteína C reativa ultrasensível elevada mostra relação com maior gravidade e óbito (Zhao, Yu et al. 2022), dado confirmado em nossa pesquisa. Não conseguimos provar a relação entre obesidade (IMC acima de 30) e mortalidade (Ioannou, Locke et al. 2020) (Aljabr, Aldossary et al. 2022) (Kompaniyets, Pennington et al. 2021) talvez pela característica da amostra composta em sua maioria por indivíduos com sobrepeso ou obesidade, somente 12% da população apresentava um IMC abaixo de 25kg/m².

Nossos dados também não nos permitiram provar a associação entre sexo masculino e maior mortalidade, apesar de em alguns estudos ela ser até 2,4 vezes maior em homens (Jin, Bai et al. 2020) e de existirem referências sobre a diferença de expressão da ACE2 em relação ao sexo biológico do indivíduo, assim como relatos de que em mulheres a resposta imune inata e adaptativa quando expostas a infecções virais é maior do que em homens, além de descrições de que testosterona já foi citada como possível imunossupressor, fatores estes que estariam envolvidos na maior prevalência de quadros graves de COVID e maior mortalidade em homens (Raza, Sen et al. 2021), entretanto outro estudo na Itália demonstrou que quando internados a diferença de gênero em relação a mortalidade não foi confirmada, tendo as comorbidades relacionadas maior peso neste sentido (Bellan, Patti et al. 2020), outra metanálise com mais de 40 mil pacientes não demonstrou associação entre sexo masculino e mortalidade (Taylor, Marson et al. 2021).

Observando a taxa de filtração glomerular verificamos que reduções discretas já se relacionam a maior mortalidade e quanto pior a função renal à admissão maior o risco de morte. De todos os dados analisados a taxa de filtração glomerular muito diminuída ($<30\text{ml/min}$) teve a maior associação com mortalidade.

Os resultados reforçam descobertas anteriores de maior risco de morte para pacientes que necessitam de terapia dialítica ou com estágio avançado de doença renal crônica (Williamson, Walker et al. 2020), mas mais do que isto demonstramos que leves diminuições da taxa de filtração glomerular e sua piora progressivamente tem relação com maiores chances de óbito (Brogan and Ross 2022).

A redução na taxa de filtração glomerular foi importante fator de risco para mortalidade mesmo quando esta apresenta-se discretamente diminuída, intensificando-se com a piora progressiva da função renal basal, os pacientes com falência renal apresentaram o maior risco de mortalidade. Além disso, a TFG esteve associada com outro marcador de mortalidade, os níveis séricos de biomarcadores inflamatórios. Em outras palavras, para níveis iguais de dosagem de biomarcadores inflamatórios quanto pior a função renal maior o risco de mortalidade. Por outro lado em níveis extremos de elevação dos biomarcadores a mortalidade foi a mesma independente da TFG.

Todos os biomarcadores analisados comportaram-se de maneira semelhante, apresentando níveis progressivamente maiores com a queda da taxa de filtração glomerular e dentro da mesma faixa de valor do biomarcador quanto pior a TFG maior a mortalidade.

Vários estudos relacionam a elevação de citocinas e disfunção renal, utilizamos análise multivariada para comparar níveis séricos de biomarcadores para diferentes categorias de taxas de filtração glomerular e sua relação com mortalidade, vimos que os patamares mais altos dos níveis séricos de biomarcadores independente do grau de comprometimento da função renal associam-se a maior mortalidade, outro achado de nosso

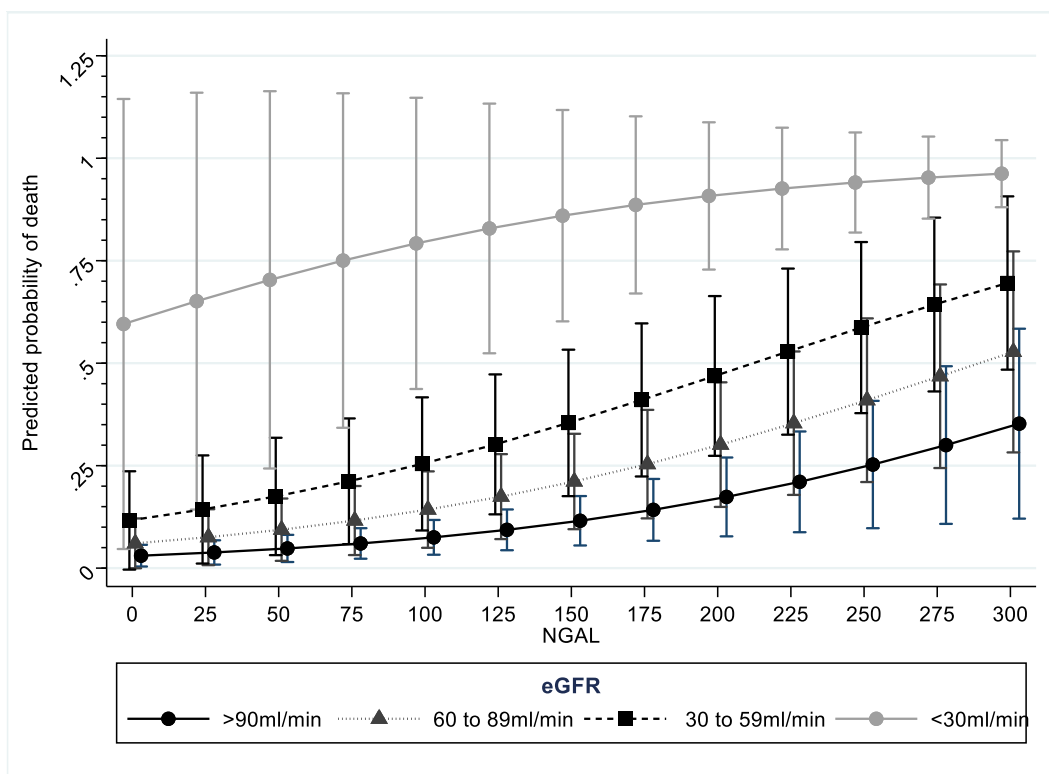
trabalho é que raramente vemos taxas de filtração glomerular importantemente diminuídas e níveis de biomarcadores próximos aos valores inferiores ou não detectáveis e ainda mesmo na categoria G2 de taxa de filtração glomerular o risco de morte é maior do que em indivíduos com TFG normal, aumentando progressivamente com a perda da função renal, ou seja, reduções ainda que discretas da função renal são marcadores de maior mortalidade por COVID.

Uma vez que os biomarcadores foram identificados como fatores preditores de mortalidade, exploramos a diferença na mortalidade estratificada para a TFG de acordo com a classificação de DRC do KDIGO.

A doença renal crônica foi considerada o fator de risco para formas graves de COVID-19 com maior prevalência mundial, as categorias avançadas G4 e G5 imputaram maior risco de morte do que qualquer outra comorbidade analisada em grande estudo com 17 milhões de participantes e 11 mil mortes superando diabetes e doença cardíaca crônica (Williamson, Walker et al. 2020), o mesmo achado foi visto em coorte com diabéticos tipo 1 e 2, onde se demonstrou que reduções moderadas da função renal relacionavam-se a maior mortalidade (Holman, Knighton et al. 2020), pacientes em terapia de substituição renal ou os receptores de transplante renal tem maior risco de COVID grave e morte dentro do grupo com doença renal crônica, quanto mais baixa a taxa de filtração glomerular maior o risco (Jager, Kramer et al. 2020) (T 2021). Pouco se tem sobre reduções discretas da função renal e sua relação com mortalidade, nós demonstramos que reduções discretas, categoria G2 apresentam maior risco de morte do que G1 (taxa de filtração glomerular normal).

Figura 10: Probabilidade de morte

Dados estratificados por TFG e níveis de NGAL
eGFR= estágios de taxa de filtração glomerular



As Figuras de 10 a 18 trazem os resultados de todos os biomarcadores de interesse. Em geral, as imagens mostram a probabilidade do evento de interesse (morte) no eixo Y ao longo de diferentes valores dos biomarcadores.

A elevação de biomarcadores relacionou-se com maior mortalidade intra hospitalar, a Lipocalina associada a gelatinase de neutrófilo (NGAL) é um biomarcador precoce de lesão renal aguda secretada por células epiteliais renais, excretada na urina e plasma (He, Zhang et al. 2021) (Pode Shakked, de Oliveira et al. 2022), os níveis urinários ainda que elevados na admissão não mantém relação com a fase de lesão renal por KDIGO durante a evolução da COVID (Luther, Bülow-Anderberg et al. 2021), portanto níveis elevados de NGAL em pacientes com COVID-19 parecem estar relacionados à atividade inflamatória e não somente à disfunção renal (Johansson and Kirsebom 2021) talvez seja esta a explicação de pacientes assintomáticos apresentam elevação de NGAL (Serwin, Cecerska-Heryć et al. 2022), neste estudo elevações de NGAL (Figura10) ainda que discretas relacionaram-se a maior risco de morte mesmo em pacientes com função renal preservada, quanto pior a função

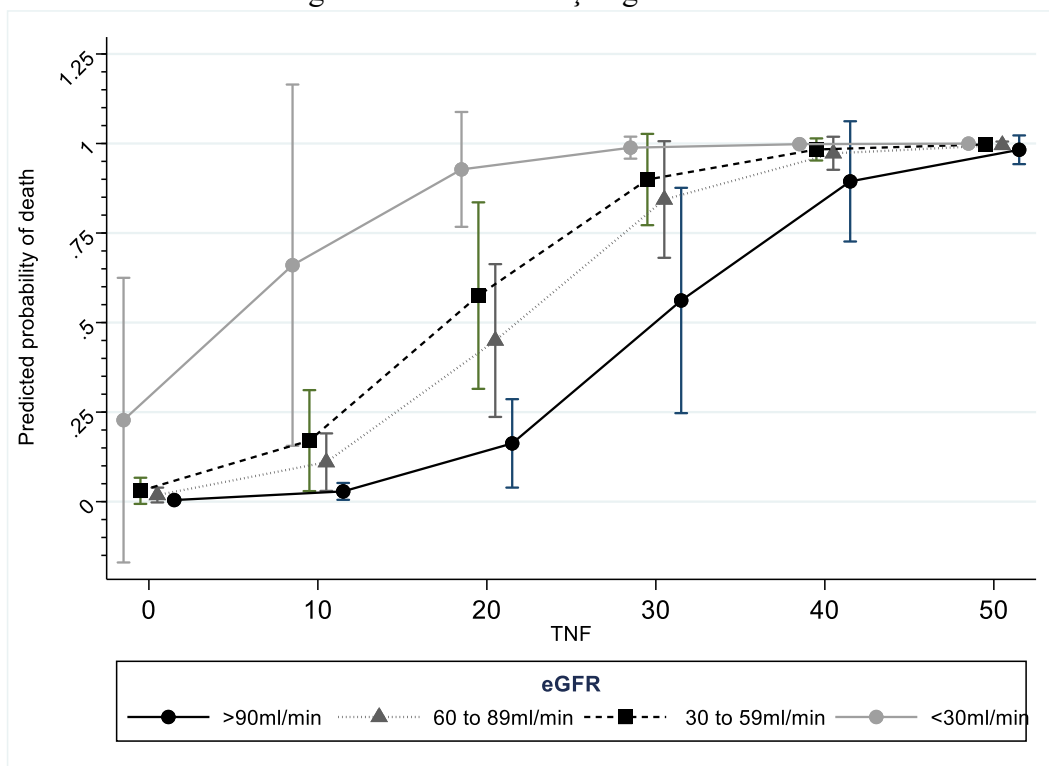
renal maior este risco e com a piora importante da função renal dosagens de NGAL ainda que não detectáveis ou discretamente elevadas relacionaram-se com maior mortalidade.

Devido ao número reduzido de pacientes nos extremos de valores, os intervalos de confiança podem com frequência ultrapassar os valores factíveis (inferior a zero ou maior que um) (Figura 11).

Para todos os biomarcadores é possível identificar visualmente que quanto mais elevado o resultado maior o risco de morte. Da mesma maneira, pacientes com taxa de filtração mais baixa apresentam maior risco de morte dentro da mesma faixa de valor do biomarcador.

Figura 11: Probabilidade de morte

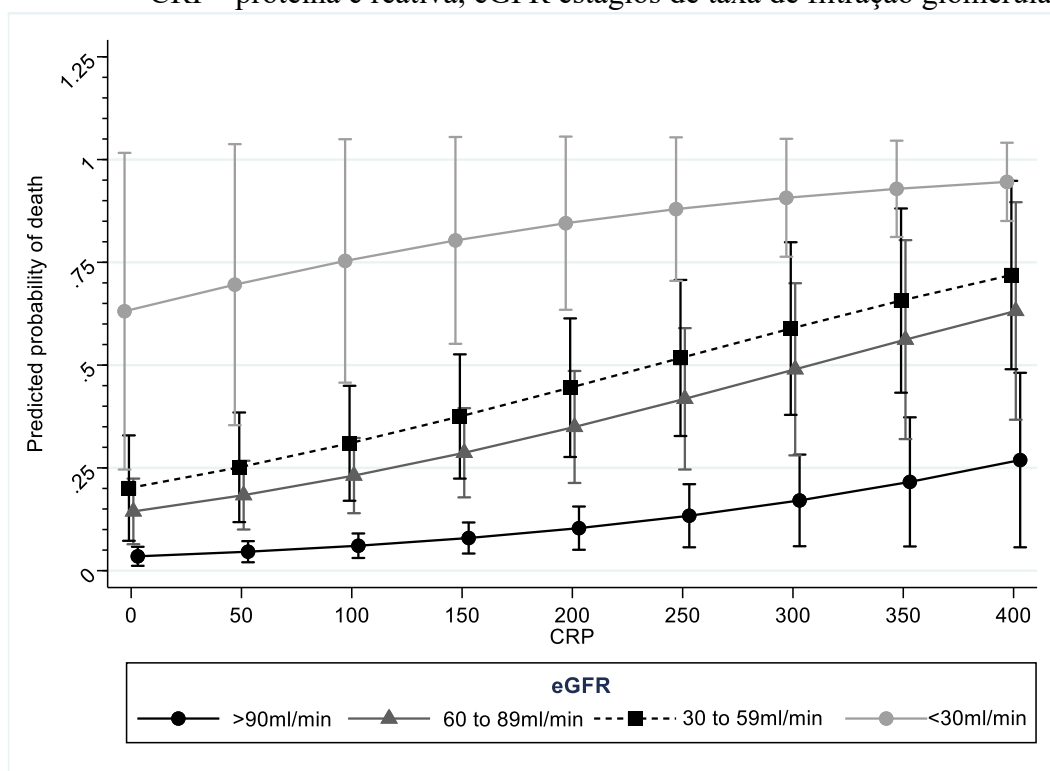
Dados estratificados por TFG e níveis de TNF
eGFR = estágios de taxa de filtração glomerular.



Em alguns biomarcadores, como TNF α (Figura 11), IFN γ , IL4, IL6, IL1 β e IL15 o risco de óbito foi tão elevado nos extremos mais altos dos biomarcadores que a diferença visual entre as diferentes faixas de TFG desaparecem.

Na análise do comportamento da PCR (Figura 12) verificamos maior probabilidade de morte com sua elevação e dentro da mesma faixa de valor o risco de morte aumenta com a piora da função renal.

Figura 12: Probabilidade de morte
Dados estratificados por TFG e níveis de PCR
CRP= proteína c reativa, eGFR estágios de taxa de filtração glomerular.



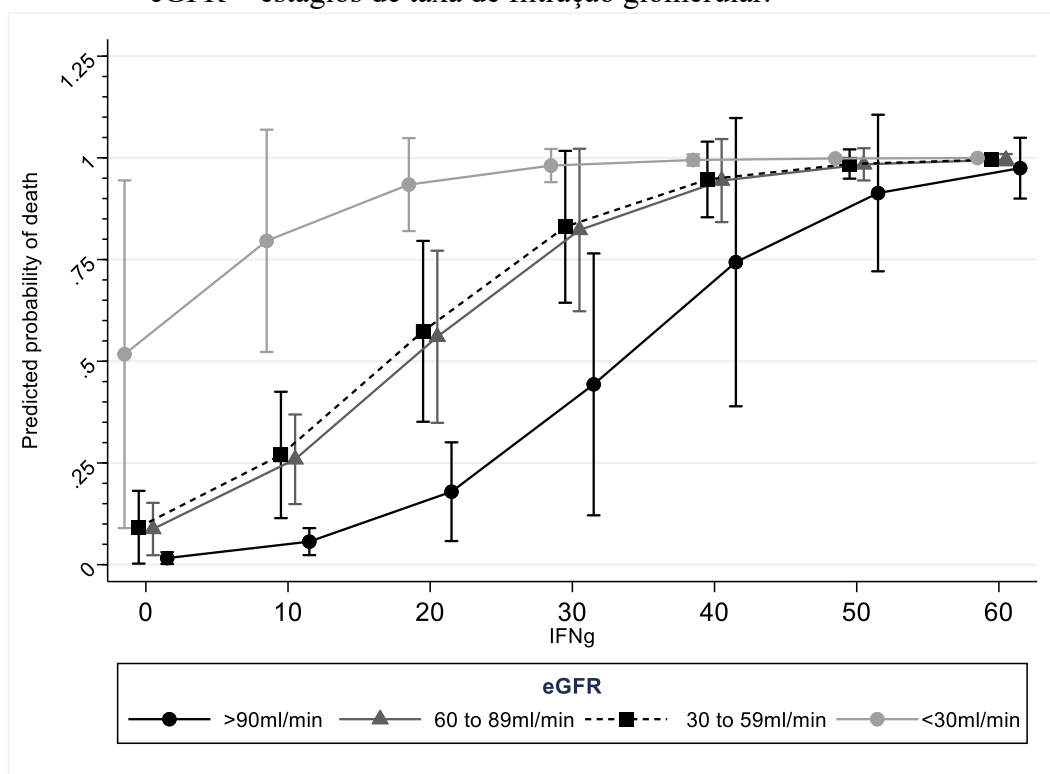
Verificamos que quando o IFN γ ainda não é detectável ou tem valores baixos próximos a zero, pacientes com deterioração importante da função renal já tem maior mortalidade.

Quando os níveis de IFN γ aumentam, aumenta também a probabilidade de morte, nas faixas intermediárias de função renal, ou seja, 60 a 89 ml/min e 30 a 59 ml/min o impacto

do aumento de IFN é muito semelhante entre elas sobre a mortalidade, com perda importante da função renal o risco de morte é muito mais elevado do que nas faixas intermediárias, em níveis máximos deste biomarcador a mortalidade extremamente elevada independente da função renal (Figura 13).

Figura 13: Probabilidade de morte

Dados estratificados por TFG e níveis de IFN
eGFR = estágios de taxa de filtração glomerular.



Quando analisamos a IL15 (Figura 14) vemos que alterações discretas neste biomarcador se relacionam a maior mortalidade, quanto pior a função renal maior a mortalidade dentro da mesma faixa de valor de IL15, qualquer redução na taxa de filtração glomerular elevou o risco em níveis máximos do biomarcador.

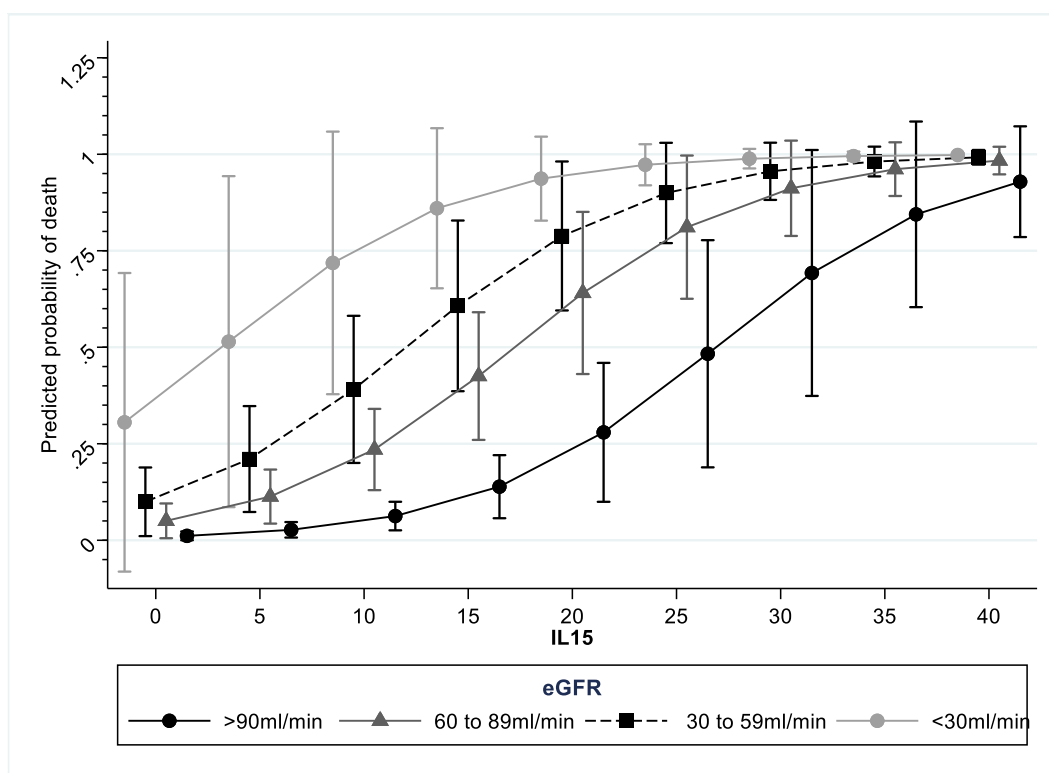
No caso da IL10 (Figura 15) a deterioração da função renal impactou a probabilidade de óbito, mesmo em níveis mínimos deste biomarcador o risco é progressivamente maior quanto pior a função renal, com elevações discretas dos níveis de IL10 o risco de morte aumenta mesmo para indivíduos com função renal normal, mas sendo

sempre maior quanto pior a função renal. Neste biomarcador quando temos níveis máximos ainda podemos diferenciar visualmente o risco entre as diferentes faixas de função renal.

Figura 14: Probabilidade de morte

Dados estratificados por TFG e níveis de IL15

eGFR = estágios de taxa de filtração glomerular



No caso da IL10 (Figura 15) a deterioração da função renal impactou a probabilidade de óbito, mesmo em níveis mínimos deste biomarcador o risco é progressivamente maior quanto pior a função renal, com elevações discretas dos níveis de IL10 o risco de morte aumenta mesmo para indivíduos com função renal normal, mas sendo sempre maior quanto pior a função renal. Neste biomarcador quando temos níveis máximos ainda podemos diferenciar visualmente o risco entre as diferentes faixas de função renal.

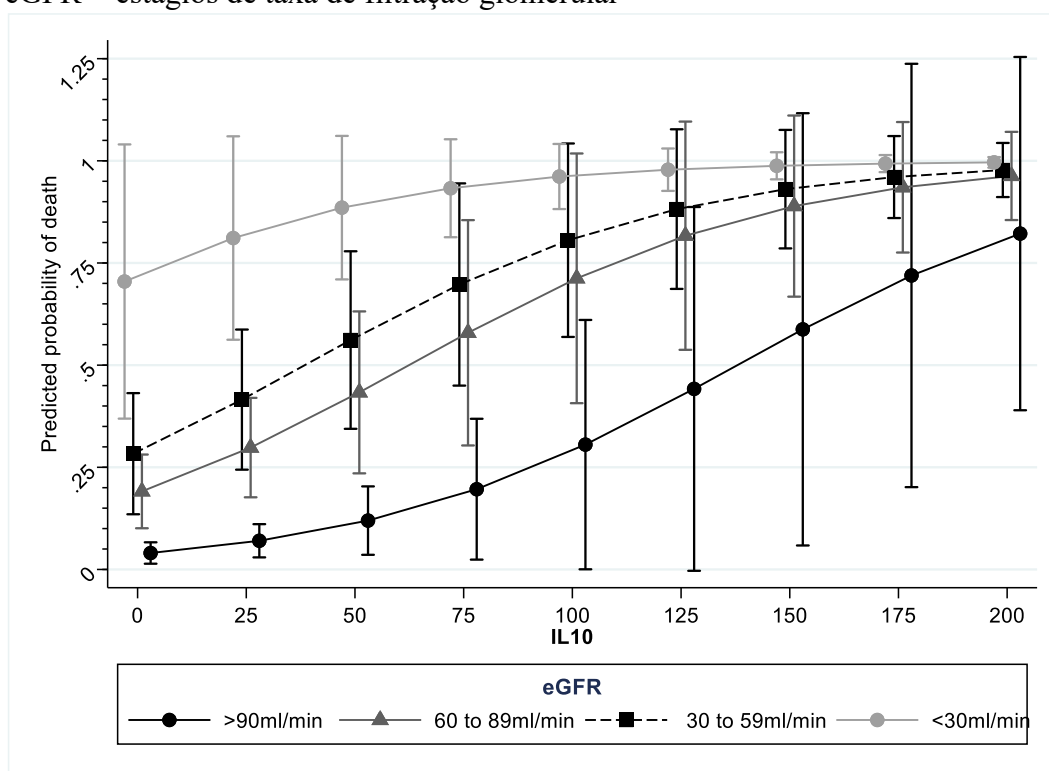
Outros estudos relacionam níveis elevados de IL2, IL7, IL10 e TNF com maior gravidade e necessidade de UTI (Huang, Wang et al. 2020), níveis altos de IL4, IL2, TNF e

Interferon gama (IFN γ) também estão associados a maior gravidade (Liu, Li et al. 2020) (Wang, Chen et al. 2021).

Figura 15: Probabilidade de morte

Dados estratificados por TFG e níveis de IL10

eGFR = estágios de taxa de filtração glomerular

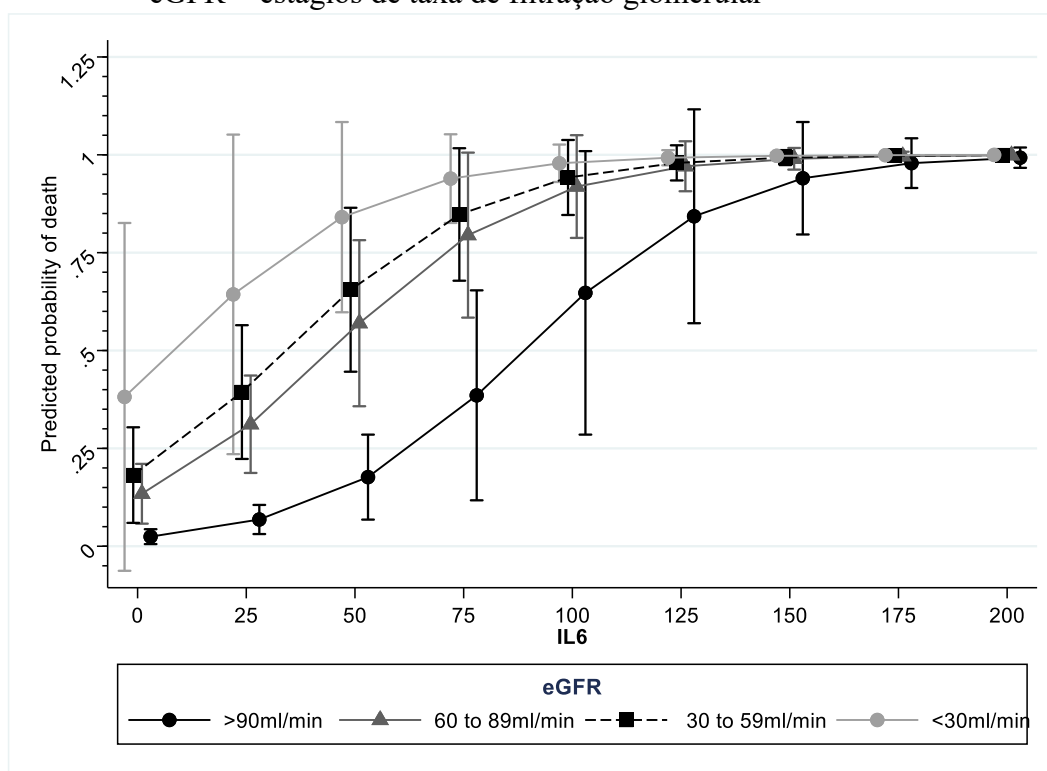


Observamos também que quando temos níveis máximos de IL6 (Figura 16) a mortalidade é muito alta não permitindo diferenciar as diferentes faixas de filtração glomerular, a piora da função renal tem maior risco de mortalidade mesmo com níveis reduzidos deste biomarcador, a perda da função renal aumenta o risco de morte na mesma faixa de valor da IL6.

Notamos que quanto pior a função renal, mais elevado o risco de morte dentro da mesma faixa de valor de IL4 (Figura 17) e em níveis máximos também para este biomarcador não se pode diferenciar visualmente as diferentes faixas de função renal quanto ao risco de morte.

Figura 16: Probabilidade de morte

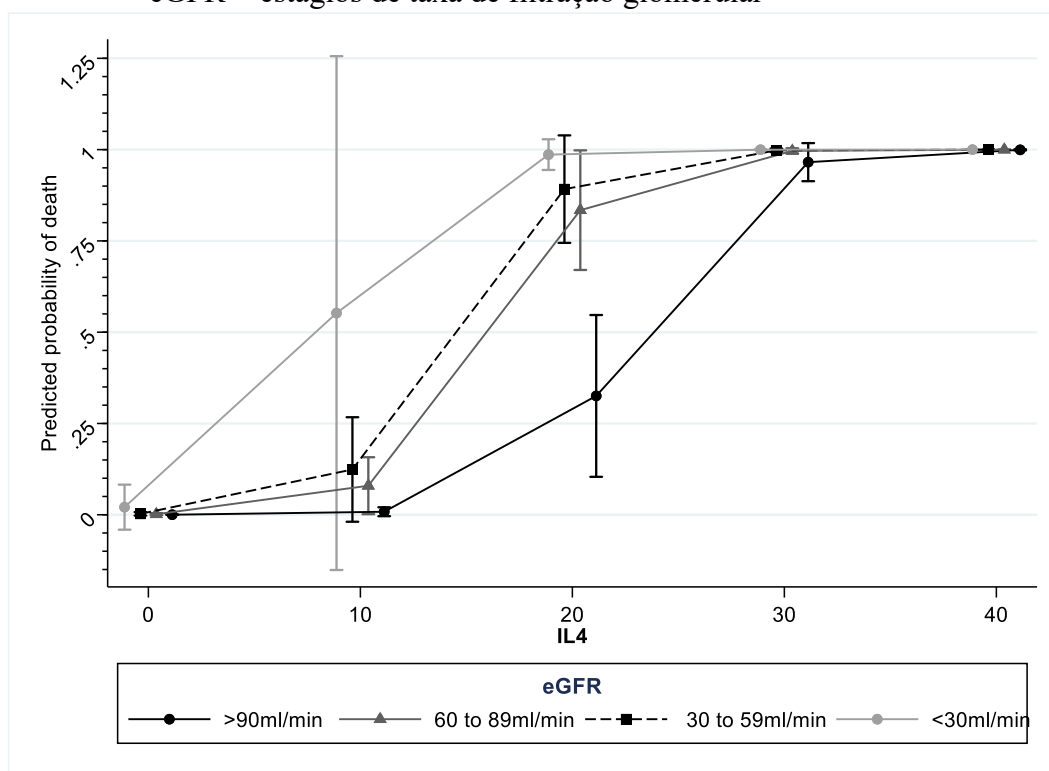
Dados estratificados por TFG e níveis de IL6
eGFR = estágios de taxa de filtração glomerular



Em níveis discretamente aumentados de IL4 já existe maior probabilidade de morte e em pacientes com reduções discretas da função renal (entre 60 e 89 ml/min) quando comparada a indivíduos com taxa de filtração normal. O risco de morte com a elevação deste biomarcador foi maior quanto pior a função renal.

Para a IL1b (Figura 18) também vemos que quanto pior a função renal dentro da mesma faixa de valor da citocina pior a mortalidade, o aumento progressivo dos níveis deste biomarcador aumenta o risco de morte, e dentro da mesma faixa de valor quanto pior a função renal maior a probabilidade de óbito, somente em níveis extremos de IL1b a diferença de risco entre as faixas de função renal desaparece.

Figura 17: Probabilidade de morte
 Dados estratificados por TFG e níveis de IL4
 eGFR = estágios de taxa de filtração glomerular

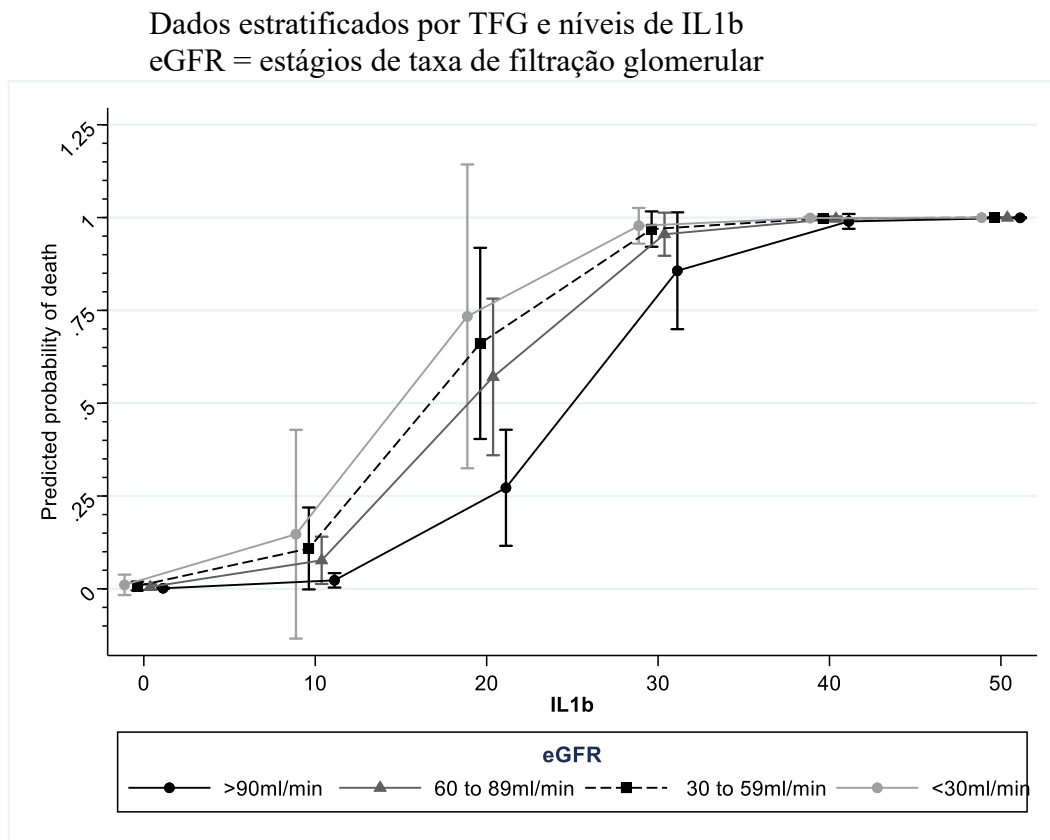


Os macrófagos são os maiores produtores de citocinas pró inflamatórias chamadas de Interleucinas dentre elas a IL6, IL8 e IL1 com papel fundamental na indução e manutenção da resposta inflamatória, assim como estão envolvidos no mecanismo da tempestade de citocinas (Kunnumakkara, Rana et al. 2021).

Já se aventou a possibilidade de padrões diferentes de elevação das citocinas de acordo com a gravidade do paciente e sua associação com mortalidade, em pacientes gravemente enfermos que necessitaram de ECMO temos maior elevação das citocinas IL10, IL6, IL8 e TNF, nos pacientes de gravidade moderada que não necessitaram de ventilação mecânica o Interferon tipo 1 está mais aumentado, já naqueles que necessitaram de ventilação mecânica os níveis de citocinas pró inflamatórias e também de Interferon tipo 1 a e b estavam elevados, interessante que em pacientes muito graves níveis elevados de IL17 e IL18 foram protetoras,

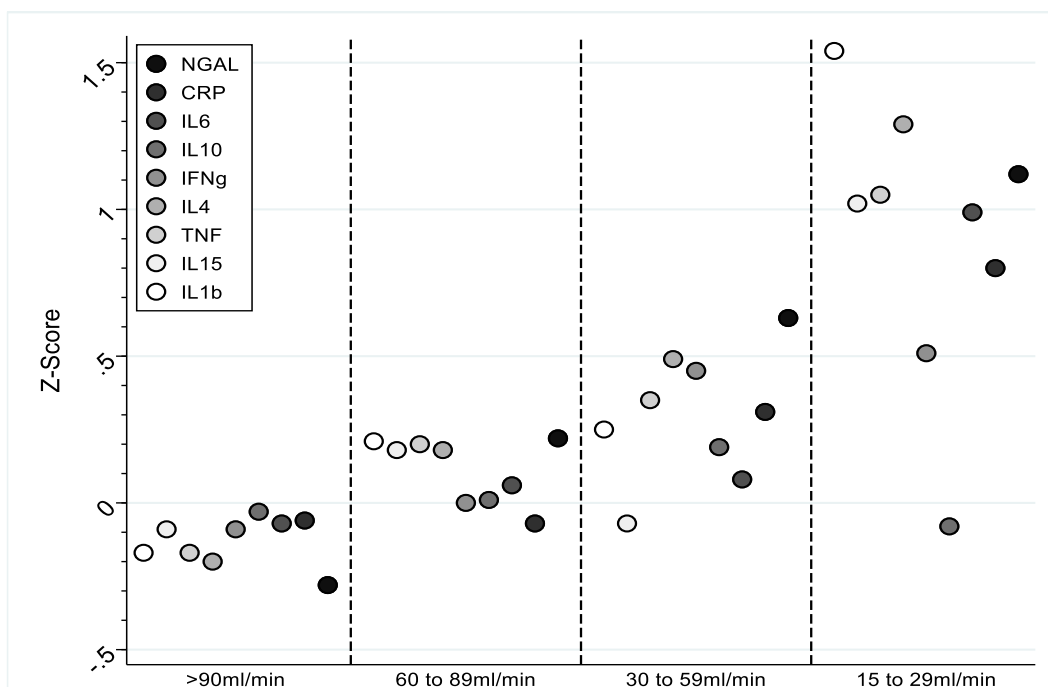
talvez por estarem relacionadas a resposta imune quando na presença de infecções bacterianas. (Dorgham, Quentric et al. 2021).

Figura 18: Probabilidade de morte



Finalmente, para entender o comportamento em termos de intensidade do aumento dos níveis séricos dos biomarcadores nas diferentes TFG calculamos o Z-score (Figura 19) de cada biomarcador e plotamos em uma figura para cada faixa de TFG.

Figura 19: Z - Score de todos os biomarcadores por estágio de taxa de filtração glomerular.



Realizado Z- score percebemos comportamentos muito próximos dos biomarcadores que desenham curvas de padrão semelhante entre si, apresentando elevação progressiva conforme piora a função renal, notamos médias abaixo de zero quando a função renal é normal e a elevação das curvas das médias de valores inicia-se quando há queda da TFG ainda que discreta, ou seja, os biomarcadores estudados sejam eles qual forem desenham curva semelhante com elevação inicial já em níveis discretos de queda da TFG, somente o IFN apresentou comportamento errático estando ora dentro da curva da média dos biomarcadores, ora acima ou abaixo dela e não apresentando ascensão progressiva conforme temos piora da função renal.

Temos algumas limitações em nosso estudo por ter sido realizado em um único centro, também o n reduzido principalmente nos extremos das curvas analisadas de taxa de filtração glomerular e dosagem dos biomarcadores , além disso os dados referentes à comorbidades e uso de medicações basearam-se no relato do próprio paciente, não sendo incluídos por exemplo aqueles que durante a internação tiveram diagnostico de diabetes ou hipertensão, outro ponto é a utilização de apenas uma dosagem de biomarcadores realizada

na primeira coleta de sangue após a admissão, estes biomarcadores podem oscilar muito durante o curso da doença e por fim o tempo de início dos sintomas no momento da admissão também variou entre os participantes.

Por outro lado Curitiba onde foi realizado o estudo é uma cidade com quase 2 milhões de habitantes, possui 253 estabelecimentos de saúde, o Hospital Marcelino Champagnat onde foi realizado o estudo por sua vez é centro terciário de referência nacional com 60 leitos de UTI e com certificação internacional pela Joint Commission International (JCI) (ANAHP 2023), além disso a disponibilidade de dosagem de citocinas e de biomarcadores inflamatórios renais em todos os pacientes incluídos no estudo foram pontos relevantes desta pesquisa.

8.CONCLUSÃO

Nosso estudo comprova que a presença de doença renal crônica à admissão, ainda que leve com taxa de filtração glomerular entre 89 e 60 ml/min é um fator de risco para mortalidade por COVID, assim como níveis elevados de biomarcadores também o são, demonstramos que para níveis de biomarcadores discreta a moderadamente aumentados o impacto da perda da função renal aumenta o risco de morte.

9.BIBLIOGRAFIA

- Ackermann, M., S. E. Verleden, M. Kuehnel, A. Haverich, T. Welte, F. Laenger, A. Vanstapel, C. Werlein, H. Stark, A. Tzankov, W. W. Li, V. W. Li, S. J. Mentzer and D. Jonigk (2020). "Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19." N Engl J Med **383**(2): 120-128.
- Ahmadian, E., S. M. Hosseiniyan Khatibi, S. Razi Soofiyani, S. Abediazar, M. M. Shoja, M. Ardalan and S. Zununi Vahed (2021). "Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms." Rev Med Virol **31**(3): e2176.
- Alberici, F., E. Delbarba, C. Manenti, L. Econimo, F. Valerio, A. Pola, C. Maffei, S. Possenti, N. Zambetti, M. Moscato, M. Venturini, S. Affatato, M. Gaggiotti, N. Bossini and F. Scolari (2020). "A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia." Kidney Int **97**(6): 1083-1088.
- Alhumaid, S., A. Al Mutair, Z. Al Alawi, K. Al Salman, N. Al Dossary, A. Omar, M. Alismail, A. M. Al Ghazal, M. B. Jubarah, H. Al Shaikh, M. M. Al Mahdi, S. Y. Alsabati, D. K. Philip, M. Y. Alyousef, A. H. Al Brahim, M. S. Al Athan, S. A. Alomran, H. S. Ahmed, H. Al-Shammari, A. Elhazmi, A. A. Rabaan, J. A. Al-Tawfiq and A. Al-Omari (2021). "Clinical features and prognostic factors of intensive and non-intensive 1014 COVID-19 patients: an experience cohort from Alahsa, Saudi Arabia." Eur J Med Res **26**(1): 47.
- Aljabr, M., A. Aldossary, K. Alkanani, T. Al Zahrani, S. Al Mulhim, H. Kheir, A. AlAbdulkader, H. Mushcab, Y. Alreshidi, N. Albalawi, W. Alabdullatif, A. Almarzooq, S. Qahtani and J. A. Al-Tawfiq (2022). "Assessment of Risk Factors Associated with COVID-19 Illness Outcomes in a Tertiary Hospital in Saudi Arabia." Int J Gen Med **15**: 5823-5833.
- Amit, M., A. Sorkin, J. Chen, B. Cohen, D. Karol, A. M. Tsur, S. Lev, T. Rozenblat, A. Dvir, G. Landau, L. Fridrich, E. Glassberg, S. Kesari, S. Sviri, R. Gelman, A. Miller, D. Epstein, R. Ben-Avi, M. Matan, D. J. Jakobson, T. Bader, D. Dahan, D. A. King, A. Ben-Ari, A. Soroksky, A. Bar, N. Fink, P. Singer and A. Benov (2020). "Clinical Course and Outcomes of Severe Covid-19: A National Scale Study." J Clin Med **9**(7).
- ANAHP (2023). "Hospital marcelino Champagnat."
- Angus, D. C., W. T. Linde-Zwirble, J. Lidicker, G. Clermont, J. Carcillo and M. R. Pinsky (2001). "Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care." Crit Care Med **29**(7): 1303-1310.
- Astuti, I. and Ysrafil (2020). "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response." Diabetes Metab Syndr **14**(4): 407-412.
- Atzrodt, C. L., I. Maknojia, R. D. P. McCarthy, T. M. Oldfield, J. Po, K. T. L. Ta, H. E. Stepp and T. P. Clements (2020). "A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2." Febs j **287**(17): 3633-3650.

Bellan, M., G. Patti, E. Hayden, D. Azzolina, M. Pirisi, A. Acquaviva, G. Aimaretti, P. Aluffi Valletti, R. Angilletta, R. Arioli, G. C. Avanzi, G. Avino, P. E. Balbo, G. Baldon, F. Baorda, E. Barbero, A. Baricich, M. Barini, F. Barone-Adesi, S. Battistini, M. Beltrame, M. Bertoli, S. Bertolin, M. Bertolotti, M. Betti, F. Bobbio, P. Boffano, L. Boglione, S. Borrè, M. Brucoli, E. Calzaducca, E. Cammarata, V. Cantaluppi, R. Cantello, A. Capponi, A. Carriero, F. G. Casciaro, L. M. Castello, F. Ceruti, G. Chichino, E. Chirico, C. Cisari, M. G. Cittone, C. Colombo, C. Comi, E. Croce, T. Daffara, P. Danna, F. Della Corte, S. De Vecchi, U. Dianzani, D. Di Benedetto, E. Esposto, F. Faggiano, Z. Falaschi, D. Ferrante, A. Ferrero, I. Gagliardi, G. Gaidano, A. Galbiati, S. Gallo, P. L. Garavelli, C. A. Gardino, M. Garzaro, M. L. Gastaldello, F. Gavelli, A. Gennari, G. M. Giacomini, I. Giaccone, V. Gaii Via, F. Giolitti, L. C. Gironi, C. Gramaglia, L. Grisafi, I. Inserra, M. Invernizzi, M. Krengli, E. Labella, I. C. Landi, R. Landi, I. Leone, V. Lio, L. Lorenzini, A. Maconi, M. Malerba, G. F. Manfredi, M. Martelli, L. Marzari, P. Marzullo, M. Mennuni, C. Montabone, U. Morosini, M. Mussa, I. Nerici, A. Nuzzo, C. Olivieri, S. A. Padelli, M. Panella, A. Parisini, A. Paschè, A. Pau, A. R. Pedrinelli, I. Percivale, R. Re, C. Rigamonti, E. Rizzi, A. Rognoni, A. Roveta, L. Salamina, M. Santagostino, M. Saraceno, P. Savoia, M. Sciarra, A. Schimmenti, L. Scotti, E. Spinoni, C. Smirne, V. Tarantino, P. A. Tillio, R. Vaschetto, V. Vassia, D. Zagaria, E. Zavattaro, P. Zeppugno, F. Zottarelli and P. P. Sainaghi (2020). "Fatality rate and predictors of mortality in an Italian cohort of hospitalized COVID-19 patients." *Sci Rep* **10**(1): 20731.

Bennett, M., C. L. Dent, Q. Ma, S. Dastrala, F. Grenier, R. Workman, H. Syed, S. Ali, J. Barasch and P. Devarajan (2008). "Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study." *Clin J Am Soc Nephrol* **3**(3): 665-673.

Bhatraju, P. K., B. J. Ghassemieh, M. Nichols, R. Kim, K. R. Jerome, A. K. Nalla, A. L. Greninger, S. Pipavath, M. M. Wurfel, L. Evans, P. A. Kritek, T. E. West, A. Luks, A. Gerbino, C. R. Dale, J. D. Goldman, S. O'Mahony and C. Mikacenic (2020). "Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series." *N Engl J Med* **382**(21): 2012-2022.

Blanco-Melo, D., B. E. Nilsson-Payant, W. C. Liu, S. Uhl, D. Hoagland, R. Möller, T. X. Jordan, K. Oishi, M. Panis, D. Sachs, T. T. Wang, R. E. Schwartz, J. K. Lim, R. A. Albrecht and B. R. tenOever (2020). "Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19." *Cell* **181**(5): 1036-1045.e1039.

Brogan, M. and M. J. Ross (2022). "The Impact of Chronic Kidney Disease on Outcomes of Patients with COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit." *Nephron* **146**(1): 67-71.

C.D.C. (2023). "COVID Data Tracker."

C.D.C., C. f. D. C. (2022, 09/27/2022). from www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/cases-in-us.html.

Callejon-Leblic, M. A., R. Moreno-Luna, A. Del Cuvillo, I. M. Reyes-Tejero, M. A. Garcia-Villaran, M. Santos-Peña, J. M. Maza-Solano, D. I. Martín-Jimenez, J. M. Palacios-Garcia, C. Fernandez-Velez, J. Gonzalez-Garcia, J. M. Sanchez-Calvo, J. Solanellas-Soler and S. Sanchez-Gomez (2021). "Loss of Smell and Taste Can Accurately Predict COVID-19 Infection: A Machine-Learning Approach." *J Clin Med* **10**(4).

- Carlos, W. G., C. S. Dela Cruz, B. Cao, S. Pasnick and S. Jamil (2020). "Novel Wuhan (2019-nCoV) Coronavirus." Am J Respir Crit Care Med **201**(4): P7-p8.
- Chan, K. W., V. T. Wong and S. C. W. Tang (2020). "COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease." Am J Chin Med **48**(3): 737-762.
- Chen, H., J. Guo, C. Wang, F. Luo, X. Yu, W. Zhang, J. Li, D. Zhao, D. Xu, Q. Gong, J. Liao, H. Yang, W. Hou and Y. Zhang (2020). "Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records." Lancet **395**(10226): 809-815.
- Cheng, Y., R. Luo, K. Wang, M. Zhang, Z. Wang, L. Dong, J. Li, Y. Yao, S. Ge and G. Xu (2020). "Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19." Kidney Int **97**(5): 829-838.
- Cherry, J. D. and P. Krogstad (2004). "SARS: the first pandemic of the 21st century." Pediatr Res **56**(1): 1-5.
- Choi, K. W., T. N. Chau, O. Tsang, E. Tso, M. C. Chiu, W. L. Tong, P. O. Lee, T. K. Ng, W. F. Ng, K. C. Lee, W. Lam, W. C. Yu, J. Y. Lai and S. T. Lai (2003). "Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong." Ann Intern Med **139**(9): 715-723.
- Chueh, T. I., C. M. Zheng, Y. C. Hou and K. C. Lu (2020). "Novel Evidence of Acute Kidney Injury in COVID-19." J Clin Med **9**(11).
- Chung, E. Y. M., S. C. Palmer, P. Natale, A. Krishnan, T. E. Cooper, V. M. Saglimbene, M. Ruospo, E. Au, S. Jayanti, A. Liang, D. J. Jie Deng, J. Chui, G. Y. Higgins, A. Tong, G. Wong, A. Teixeira-Pinto, E. M. Hodson, J. C. Craig and G. F. M. Strippoli (2021). "Incidence and Outcomes of COVID-19 in People With CKD: A Systematic Review and Meta-analysis." Am J Kidney Dis **78**(6): 804-815.
- Costela-Ruiz, V. J., R. Illescas-Montes, J. M. Puerta-Puerta, C. Ruiz and L. Melguizo-Rodríguez (2020). "SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease." Cytokine Growth Factor Rev **54**: 62-75.
- Craig-Schapiro, R., T. Salinas, M. Lubetzky, B. T. Abel, S. Sultan, J. R. Lee, S. Kapur, M. J. Aull and D. M. Dadhania (2021). "COVID-19 outcomes in patients waitlisted for kidney transplantation and kidney transplant recipients." Am J Transplant **21**(4): 1576-1585.
- Cravedi, P., S. S. Mothi, Y. Azzi, M. Haverly, S. S. Farouk, M. J. Pérez-Sáez, M. D. Redondo-Pachón, B. Murphy, S. Florman, L. G. Cyrino, M. Grafals, S. Venkataraman, X. S. Cheng, A. X. Wang, G. Zaza, A. Ranghino, L. Furian, J. Manrique, U. Maggiore, I. Gandolfini, N. Agrawal, H. Patel, E. Akalin and L. V. Riella (2020). "COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium." Am J Transplant **20**(11): 3140-3148.
- DATASUS (2023). "CORONAVIRUS BRASIL PAINEL GERAL."

de Boer, I. H., M. L. Caramori, J. C. Chan, H. J. Heerspink, C. Hurst, K. Khunti, A. Liew, E. D. Michos, S. D. Navaneethan and W. A. Olowu (2020). "KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease." Kidney international **98**(4): S1-S115.

de Wit, E., N. van Doremalen, D. Falzarano and V. J. Munster (2016). "SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses." Nat Rev Microbiol **14**(8): 523-534.

Dietz, L., P. F. Horve, D. A. Coil, M. Fretz, J. A. Eisen and K. Van Den Wymelenberg (2020). "2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pandemic: Built Environment Considerations To Reduce Transmission." mSystems **5**(2).

Dorgham, K., P. Quentric, M. Gökkaya, S. Marot, C. Parizot, D. Sauce, A. Guihot, C. E. Luyt, M. Schmidt, J. Mayaux, A. Beurton, L. Le Guennec, S. Demeret, E. Ben Salah, A. Mathian, H. Yssel, B. Combadiere, C. Combadiere, C. Traidl-Hoffmann, S. Burrel, A. G. Marcelin, Z. Amoura, G. Voiriot, A. U. Neumann and G. Gorochov (2021). "Distinct cytokine profiles associated with COVID-19 severity and mortality." J Allergy Clin Immunol **147**(6): 2098-2107.

Drexler, J. F., V. M. Corman and C. Drosten (2014). "Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS." Antiviral Res **101**: 45-56.

Drosten, C., D. Muth, V. M. Corman, R. Hussain, M. Al Masri, W. HajOmar, O. Landt, A. Assiri, I. Eckerle, A. Al Shangiti, J. A. Al-Tawfiq, A. Albarrak, A. Zumla, A. Rambaut and Z. A. Memish (2015). "An observational, laboratory-based study of outbreaks of middle East respiratory syndrome coronavirus in Jeddah and Riyadh, kingdom of Saudi Arabia, 2014." Clin Infect Dis **60**(3): 369-377.

Essalmani, R., J. Jain, D. Susan-Resiga, U. Andréo, A. Evagelidis, R. M. Derbali, D. N. Huynh, F. Dallaire, M. Laporte, A. Delpal, P. Sutto-Ortiz, B. Coutard, C. Mapa, K. Wilcoxon, E. Decroly, T. Nq Pham, A. Cohen É and N. G. Seidah (2022). "Distinctive Roles of Furin and TMPRSS2 in SARS-CoV-2 Infectivity." J Virol **96**(8): e0012822.

Falsey, A. R. and E. E. Walsh (2003). "Novel coronavirus and severe acute respiratory syndrome." Lancet **361**(9366): 1312-1313.

Fara, A., Z. Mitrev, R. A. Rosalia and B. M. Assas (2020). "Cytokine storm and COVID-19: a chronicle of pro-inflammatory cytokines." Open Biol **10**(9): 200160.

Ferreira Ade, F., J. A. Bartelega, H. C. Urbano and I. K. de Souza (2015). "Acute pancreatitis gravity predictive factors: which and when to use them?" Arq Bras Cir Dig **28**(3): 207-211.

Fiore, M. C., S. S. Smith, R. T. Adsit, D. M. Bolt, K. L. Conner, S. L. Bernstein, O. D. Eng, D. Lazuk, A. Gonzalez, D. E. Jorenby, H. D'Angelo, J. A. Kirsch, B. Williams, M. B. Nolan, T. Hayes-Birchler, S. Kent, H. Kim, T. M. Piasecki, W. S. Slutske, S. Lubanski, M. Yu, Y. Suk, Y. Cai, N. Kashyap, J. P. Mathew, G. McMahan, B. Rolland, H. A. Tindle, G. W. Warren, L. C. An, A. D. Boyd, D. H. Brunzell, V. Carrillo, L. S. Chen, J. M. Davis, D. Dilip, E. F. Ellerbeck, E. Iturrate, T. Jose, N. Khanna, A. King, E. Klass, M. Newman, K. A. Shoenbill, E. Tong, J. Y. Tsoh, K. M. Wilson, W. E. Theobald and T. B. Baker (2022). "The first 20 months of the COVID-19 pandemic: Mortality, intubation and ICU rates

among 104,590 patients hospitalized at 21 United States health systems." *PLoS One* **17**(9): e0274571.

Flythe, J. E., M. M. Assimon, M. J. Tugman, E. H. Chang, S. Gupta, J. Shah, M. A. Sosa, A. D. Renaghan, M. L. Melamed, F. P. Wilson, J. A. Neyra, A. Rashidi, S. M. Boyle, S. Anand, M. Christov, L. F. Thomas, D. Edmonston and D. E. Leaf (2021). "Characteristics and Outcomes of Individuals With Pre-existing Kidney Disease and COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in the United States." *Am J Kidney Dis* **77**(2): 190-203.e191.

Franceschi, C., M. Bonafè and S. Valensin (2000). "Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic immunity, and the filling of immunological space." *Vaccine* **18**(16): 1717-1720.

Frisoni, P., M. Neri, S. D'Errico, L. Alfieri, D. Bonuccelli, M. Cingolani, M. Di Paolo, R. M. Gaudio, M. Lestani, M. Marti, M. Martelloni, C. Moreschi, A. Santurro, M. Scopetti, O. Turriziani, M. Zanon, R. Scendoni, P. Frati and V. Fineschi (2022). "Cytokine storm and histopathological findings in 60 cases of COVID-19-related death: from viral load research to immunohistochemical quantification of major players IL-1 β , IL-6, IL-15 and TNF- α ." *Forensic Sci Med Pathol* **18**(1): 4-19.

Girard, T. D., S. M. Opal and E. W. Ely (2005). "Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management." *Clin Infect Dis* **40**(5): 719-727.

Grasselli, G., A. Zangrillo, A. Zanella, M. Antonelli, L. Cabrini, A. Castelli, D. Cereda, A. Coluccello, G. Foti, R. Fumagalli, G. Iotti, N. Latronico, L. Lorini, S. Merler, G. Natalini, A. Piatti, M. V. Ranieri, A. M. Scandroglio, E. Storti, M. Cecconi and A. Pesenti (2020). "Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy." *Jama* **323**(16): 1574-1581.

Guan, W. J., W. H. Liang, Y. Zhao, H. R. Liang, Z. S. Chen, Y. M. Li, X. Q. Liu, R. C. Chen, C. L. Tang, T. Wang, C. Q. Ou, L. Li, P. Y. Chen, L. Sang, W. Wang, J. F. Li, C. C. Li, L. M. Ou, B. Cheng, S. Xiong, Z. Y. Ni, J. Xiang, Y. Hu, L. Liu, H. Shan, C. L. Lei, Y. X. Peng, L. Wei, Y. Liu, Y. H. Hu, P. Peng, J. M. Wang, J. Y. Liu, Z. Chen, G. Li, Z. J. Zheng, S. Q. Qiu, J. Luo, C. J. Ye, S. Y. Zhu, L. L. Cheng, F. Ye, S. Y. Li, J. P. Zheng, N. F. Zhang, N. S. Zhong and J. X. He (2020). "Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis." *Eur Respir J* **55**(5).

Guan, W. J., Z. Y. Ni, Y. Hu, W. H. Liang, C. Q. Ou, J. X. He, L. Liu, H. Shan, C. L. Lei, D. S. C. Hui, B. Du, L. J. Li, G. Zeng, K. Y. Yuen, R. C. Chen, C. L. Tang, T. Wang, P. Y. Chen, J. Xiang, S. Y. Li, J. L. Wang, Z. J. Liang, Y. X. Peng, L. Wei, Y. Liu, Y. H. Hu, P. Peng, J. M. Wang, J. Y. Liu, Z. Chen, G. Li, Z. J. Zheng, S. Q. Qiu, J. Luo, C. J. Ye, S. Y. Zhu and N. S. Zhong (2020). "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China." *N Engl J Med* **382**(18): 1708-1720.

Gubernatorova, E. O., E. A. Gorshkova, A. I. Polinova and M. S. Drutskaya (2020). "IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2." *Cytokine Growth Factor Rev* **53**: 13-24.

Gupta, S., S. G. Coca, L. Chan, M. L. Melamed, S. K. Brenner, S. S. Hayek, A. Sutherland, S. Puri, A. Srivastava, A. Leonberg-Yoo, A. M. Shehata, J. E. Flythe, A.

Rashidi, E. J. Schenck, N. Goyal, S. S. Hedayati, R. Dy, A. Bansal, A. Athavale, H. B. Nguyen, A. Vijayan, D. M. Charytan, C. E. Schulze, M. J. Joo, A. N. Friedman, J. Zhang, M. A. Sosa, E. Judd, J. C. Q. Velez, M. Mallappallil, R. E. Redfern, A. D. Bansal, J. A. Neyra, K. D. Liu, A. D. Renaghan, M. Christov, M. Z. Molnar, S. Sharma, O. Kamal, J. O. Boateng, S. A. P. Short, A. J. Admon, M. E. Sise, W. Wang, C. R. Parikh and D. E. Leaf (2021). "AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19." J Am Soc Nephrol **32**(1): 161-176.

Gur, E., D. Levy, G. Topaz, R. Naser, O. Wand, Y. Kitay-Cohen, S. Benchetrit, E. Sarel and K. Cohen-Hagai (2022). "Disease severity and renal outcomes of patients with chronic kidney disease infected with COVID-19." Clin Exp Nephrol **26**(5): 445-452.

Habas, K., C. Nganwuchu, F. Shahzad, R. Gopalan, M. Haque, S. Rahman, A. A. Majumder and T. Nasim (2020). "Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19)." Expert Rev Anti Infect Ther **18**(12): 1201-1211.

He, L., Q. Zhang, Z. Li, L. Shen, J. Zhang, P. Wang, S. Wu, T. Zhou, Q. Xu, X. Chen, X. Fan, Y. Fan and N. Wang (2021). "Incorporation of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Computed Tomography Quantification to Predict Acute Kidney Injury and In-Hospital Death in COVID-19 Patients." Kidney Dis (Basel) **7**(2): 120-130.

Hijawi, B., M. Abdallat, A. Sayaydeh, S. Alqasrawi, A. Haddadin, N. Jaarour, S. Alsheikh and T. Alsanouri (2013). "Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation." East Mediterr Health J **19 Suppl 1**: S12-18.

Hirsch, J. S., J. H. Ng, D. W. Ross, P. Sharma, H. H. Shah, R. L. Barnett, A. D. Hazzan, S. Fishbane and K. D. Jhaveri (2020). "Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19." Kidney Int **98**(1): 209-218.

Hoffmann, M., H. Kleine-Weber and S. Pöhlmann (2020). "A Multibasic Cleavage Site in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Is Essential for Infection of Human Lung Cells." Mol Cell **78**(4): 779-784.e775.

Holman, N., P. Knighton, P. Kar, J. O'Keefe, M. Curley, A. Weaver, E. Barron, C. Bakhai, K. Khunti, N. J. Wareham, N. Sattar, B. Young and J. Valabhji (2020). "Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study." Lancet Diabetes Endocrinol **8**(10): 823-833.

Hu, G. and J. W. Christman (2019). "Editorial: Alveolar Macrophages in Lung Inflammation and Resolution." Front Immunol **10**: 2275.

Huang, C., Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, L. Zhang, G. Fan, J. Xu, X. Gu, Z. Cheng, T. Yu, J. Xia, Y. Wei, W. Wu, X. Xie, W. Yin, H. Li, M. Liu, Y. Xiao, H. Gao, L. Guo, J. Xie, G. Wang, R. Jiang, Z. Gao, Q. Jin, J. Wang and B. Cao (2020). "Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China." Lancet **395**(10223): 497-506.

Inker, L. A., N. D. Eneanya, J. Coresh, H. Tighiouart, D. Wang, Y. Sang, D. C. Crews, A. Doria, M. M. Estrella, M. Froissart, M. E. Grams, T. Greene, A. Grubb, V. Gudnason, O. M. Gutiérrez, R. Kalil, A. B. Karger, M. Mauer, G. Navis, R. G. Nelson, E. D. Poggio, R. Rodby, P. Rossing, A. D. Rule, E. Selvin, J. C. Seegmiller, M. G. Shlipak, V. E. Torres,

- W. Yang, S. H. Ballew, S. J. Couture, N. R. Powe and A. S. Levey (2021). "New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race." N Engl J Med **385**(19): 1737-1749.
- Ioannou, G. N., E. Locke, P. Green, K. Berry, A. M. O'Hare, J. A. Shah, K. Crothers, M. C. Eastment, J. A. Dominitz and V. S. Fan (2020). "Risk Factors for Hospitalization, Mechanical Ventilation, or Death Among 10 131 US Veterans With SARS-CoV-2 Infection." JAMA Netw Open **3**(9): e2022310.
- Jager, K. J., A. Kramer, N. C. Chesnaye, C. Couchoud, J. E. Sánchez-Álvarez, L. Garneata, F. Collart, M. H. Hemmelder, P. Ambühl, J. Kerschbaum, C. Legeai, Y. P. M. D. Del Pino, G. Mircescu, L. Mazzoleni, T. Hoekstra, R. Winzeler, G. Mayer, V. S. Stel, C. Wanner, C. Zoccali and Z. A. Massy (2020). "Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe." Kidney Int **98**(6): 1540-1548.
- Jain, V. and J. M. Yuan (2020). "Predictive symptoms and comorbidities for severe COVID-19 and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis." Int J Public Health **65**(5): 533-546.
- Jiang, F., L. Deng, L. Zhang, Y. Cai, C. W. Cheung and Z. Xia (2020). "Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." J Gen Intern Med **35**(5): 1545-1549.
- Jin, J. M., P. Bai, W. He, F. Wu, X. F. Liu, D. M. Han, S. Liu and J. K. Yang (2020). "Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality." Front Public Health **8**: 152.
- Johansson, C. and F. C. M. Kirsebom (2021). "Neutrophils in respiratory viral infections." Mucosal Immunol **14**(4): 815-827.
- Karki, R. and T. D. Kanneganti (2022). "Innate immunity, cytokine storm, and inflammatory cell death in COVID-19." J Transl Med **20**(1): 542.
- Keller, E., G. Brandi, S. Winklhofer, L. L. Imbach, D. Kirschenbaum, K. Frontzek, P. Steiger, S. Dietler, M. Haeberlin, J. Willms, F. Porta, A. Waeckerlin, M. Huber, I. A. Abela, A. Lutterotti, C. Stippich, C. Globas, Z. Varga and I. Jelcic (2020). "Large and Small Cerebral Vessel Involvement in Severe COVID-19: Detailed Clinical Workup of a Case Series." Stroke **51**(12): 3719-3722.
- Khan, M., H. Khan, S. Khan and M. Nawaz (2020). "Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period: a single-centre study." J Med Microbiol **69**(8): 1114-1123.
- Kiang, M. V., R. A. Irizarry, C. O. Buckee and S. Balsari (2020). "Every Body Counts: Measuring Mortality From the COVID-19 Pandemic." Ann Intern Med **173**(12): 1004-1007.
- Kim, L., S. Garg, A. O'Halloran, M. Whitaker, H. Pham, E. J. Anderson, I. Armistead, N. M. Bennett, L. Billing, K. Como-Sabetti, M. Hill, S. Kim, M. L. Monroe, A. Muse, A. L. Reingold, W. Schaffner, M. Sutton, H. K. Talbot, S. M. Torres, K. Yousey-Hindes, R. Holstein, C. Cummings, L. Brammer, A. J. Hall, A. M. Fry and G. E. Langley (2021).

"Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET)." Clin Infect Dis **72**(9): e206-e214.

Knaus, W. A., E. A. Draper, D. P. Wagner and J. E. Zimmerman (1985). "APACHE II: a severity of disease classification system." Crit Care Med **13**(10): 818-829.

Kompaniyets, L., A. F. Pennington, A. B. Goodman, H. G. Rosenblum, B. Belay, J. Y. Ko, J. R. Chevinsky, L. Z. Schieber, A. D. Summers, A. M. Lavery, L. E. Preston, M. L. Danielson, Z. Cui, G. Namulanda, H. Yusuf, W. R. Mac Kenzie, K. K. Wong, J. Baggs, T. K. Boehmer and A. V. Gundlapalli (2021). "Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020-March 2021." Prev Chronic Dis **18**: E66.

Kunnumakkara, A. B., V. Rana, D. Parama, K. Banik, S. Girisa, S. Henamayee, K. K. Thakur, U. Dutta, P. Garodia, S. C. Gupta and B. B. Aggarwal (2021). "COVID-19, cytokines, inflammation, and spices: How are they related?" Life Sci **284**: 119201.

Kunutsor, S. K. and J. A. Laukkanen (2020). "Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis." Ann Med **52**(7): 345-353.

Li, B., J. Yang, F. Zhao, L. Zhi, X. Wang, L. Liu, Z. Bi and Y. Zhao (2020). "Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China." Clin Res Cardiol **109**(5): 531-538.

Liang, X., L. Shi, Y. Wang, W. Xiao, G. Duan, H. Yang and Y. Wang (2020). "The association of hypertension with the severity and mortality of COVID-19 patients: Evidence based on adjusted effect estimates." J Infect **81**(3): e44-e47.

Lichtman, A. H., J. Chin, J. A. Schmidt and A. K. Abbas (1988). "Role of interleukin 1 in the activation of T lymphocytes." Proc Natl Acad Sci U S A **85**(24): 9699-9703.

Liu, J., S. Li, J. Liu, B. Liang, X. Wang, H. Wang, W. Li, Q. Tong, J. Yi, L. Zhao, L. Xiong, C. Guo, J. Tian, J. Luo, J. Yao, R. Pang, H. Shen, C. Peng, T. Liu, Q. Zhang, J. Wu, L. Xu, S. Lu, B. Wang, Z. Weng, C. Han, H. Zhu, R. Zhou, H. Zhou, X. Chen, P. Ye, B. Zhu, L. Wang, W. Zhou, S. He, Y. He, S. Jie, P. Wei, J. Zhang, Y. Lu, W. Wang, L. Zhang, L. Li, F. Zhou, J. Wang, U. Dittmer, M. Lu, Y. Hu, D. Yang and X. Zheng (2020). "Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients." EBioMedicine **55**: 102763.

Liu, Y., C. Zhang, F. Huang, Y. Yang, F. Wang, J. Yuan, Z. Zhang, Y. Qin, X. Li, D. Zhao, S. Li, S. Tan, Z. Wang, J. Li, C. Shen, J. Li, L. Peng, W. Wu, M. Cao, L. Xing, Z. Xu, L. Chen, C. Zhou, W. J. Liu, L. Liu and C. Jiang (2020). "Elevated plasma levels of selective cytokines in COVID-19 patients reflect viral load and lung injury." Natl Sci Rev **7**(6): 1003-1011.

Long, J. D., I. Strohbehn, R. Sawtell, R. Bhattacharyya and M. E. Sise (2022). "COVID-19 Survival and its impact on chronic kidney disease." Transl Res **241**: 70-82.

Loutradis, C., A. G. Pitoulis, E. Pagkopoulou and G. A. Pitoulis (2022). "Cardiovascular complications after COVID-19 in chronic kidney disease, dialysis and kidney transplant patients." Int Urol Nephrol **54**(7): 1551-1563.

Lowe, R., M. Ferrari, M. Nasim-Mohi, A. Jackson, R. Beecham, K. Veighey, R. Cusack, D. Richardson, M. Grocott, D. Levett and A. Dushianthan (2021). "Clinical characteristics and outcome of critically ill COVID-19 patients with acute kidney injury: a single centre cohort study." BMC Nephrol **22**(1): 92.

Luther, T., S. Bülow-Anderberg, A. Larsson, S. Rubertsson, M. Lipcsey, R. Frithiof and M. Hultström (2021). "COVID-19 patients in intensive care develop predominantly oliguric acute kidney injury." Acta Anaesthesiol Scand **65**(3): 364-372.

Mackay, I. M. and K. E. Arden (2015). "MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission." Virology **12**: 222.

Maiese, A., G. Passaro, A. Matteis, V. Fazio, R. Raffaele and M. D. Paolo (2020). "Thromboinflammatory response in SARS-CoV-2 sepsis." Med Leg J **88**(2): 78-80.

Martinez-Rojas, M. A., O. Vega-Vega and N. A. Bobadilla (2020). "Is the kidney a target of SARS-CoV-2?" Am J Physiol Renal Physiol **318**(6): F1454-f1462.

Mehta, P., D. F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R. S. Tattersall and J. J. Manson (2020). "COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression." Lancet **395**(10229): 1033-1034.

Montazersaheb, S., S. M. Hosseiniyan Khatibi, M. S. Hejazi, V. Tarhriz, A. Farjami, F. Ghasemian Sorbeni, R. Farahzadi and T. Ghasemnejad (2022). "COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions." Virology **19**(1): 92.

Moore, B. B. and S. L. Kunkel (2019). "Attracting Attention: Discovery of IL-8/CXCL8 and the Birth of the Chemokine Field." J Immunol **202**(1): 3-4.

Mouffak, S., Q. Shubbar, E. Saleh and R. El-Awady (2021). "Recent advances in management of COVID-19: A review." Biomed Pharmacother **143**: 112107.

Muniyappa, R. and S. Gubbi (2020). "COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus." Am J Physiol Endocrinol Metab **318**(5): E736-e741.

Murthy, S., P. M. Archambault, A. Atique, F. M. Carrier, M. P. Cheng, C. Codan, N. Daneman, W. Dechert, S. Douglas, K. M. Fiest, R. Fowler, G. Goco, Y. Gu, A. M. Guerguerian, R. Hall, J. M. Hsu, A. Joffe, P. Jouvett, L. Kelly, M. E. Kho, R. J. Kruisselbrink, D. Kumar, D. J. Kutsogiannis, F. Lamontagne, T. C. Lee, K. Menon, H. O'Grady, K. O'Hearn, D. H. Ovakim, S. G. Pharand, T. Pitre, R. Reel, B. Reeve, O. Rewa, D. Richardson, A. Rishu, G. Sandhu, S. Sarfo-Mensah, E. Shadowitz, W. Sligl, J. Solomon, H. T. Stelfox, A. Swanson, H. Tessier-Grenier, J. L. Y. Tsang and G. Wood (2021). "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 **9**(1): E181-e188.

Nair, V., N. Jandovitz, J. S. Hirsch, G. Nair, M. Abate, M. Bhaskaran, E. Grodstein, I. Berlinrut, D. Hirschwerk, S. L. Cohen, K. W. Davidson, A. J. Dominello, G. A. Osorio, S.

Richardson, L. W. Teperman and E. P. Molmenti (2020). "COVID-19 in kidney transplant recipients." Am J Transplant **20**(7): 1819-1825.

Oboho, I. K., S. M. Tomczyk, A. M. Al-Asmari, A. A. Banjar, H. Al-Mugti, M. S. Aloraini, K. Z. Alkhaldi, E. L. Almohammadi, B. M. Alraddadi, S. I. Gerber, D. L. Swerdlow, J. T. Watson and T. A. Madani (2015). "2014 MERS-CoV outbreak in Jeddah--a link to health care facilities." N Engl J Med **372**(9): 846-854.

Opal, S. M., T. D. Girard and E. W. Ely (2005). "The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients." Clin Infect Dis **41 Suppl 7**: S504-512.

OPAS (2019). "Histórico da pandemia de COVID-19." ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE.

Organization, W. H. (2000). "Obesity: preventing and managing the global epidemic."

Ortiz-Prado, E., K. Simbaña-Rivera, L. Gómez-Barreno, M. Rubio-Neira, L. P. Guaman, N. C. Kyriakidis, C. Muslin, A. M. G. Jaramillo, C. Barba-Ostria, D. Cevallos-Robalino, H. Sanches-SanMiguel, L. Unigarro, R. Zalakeviciute, N. Gadian and A. López-Cortés (2020). "Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review." Diagn Microbiol Infect Dis **98**(1): 115094.

Peiris, J. S., S. T. Lai, L. L. Poon, Y. Guan, L. Y. Yam, W. Lim, J. Nicholls, W. K. Yee, W. W. Yan, M. T. Cheung, V. C. Cheng, K. H. Chan, D. N. Tsang, R. W. Yung, T. K. Ng and K. Y. Yuen (2003). "Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome." Lancet **361**(9366): 1319-1325.

Petrilli, C. M., S. A. Jones, J. Yang, H. Rajagopalan, L. O'Donnell, Y. Chernyak, K. A. Tobin, R. J. Cerfolio, F. Francois and L. I. Horwitz (2020). "Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study." Bmj **369**: m1966.

Phelan, A. L., R. Katz and L. O. Gostin (2020). "The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance." Jama **323**(8): 709-710.

Pode Shakked, N., M. H. S. de Oliveira, I. Cheruiyot, J. L. Benoit, M. Plebani, G. Lippi, S. W. Benoit and B. M. Henry (2022). "Early prediction of COVID-19-associated acute kidney injury: Are serum NGAL and serum Cystatin C levels better than serum creatinine?" Clin Biochem **102**: 1-8.

Portolés, J., M. Marques, P. López-Sánchez, M. de Valdenebro, E. Muñoz, M. L. Serrano, R. Malo, E. García and V. Cuervas (2020). "Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak." Nephrol Dial Transplant **35**(8): 1353-1361.

Pugliese, G., M. Vitale, V. Resi and E. Orsi (2020). "Is diabetes mellitus a risk factor for COroNaVIrus Disease 19 (COVID-19)?" Acta Diabetol **57**(11): 1275-1285.

Rahman, S., M. T. V. Montero, K. Rowe, R. Kirton and F. Kunik, Jr. (2021). "Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: a review of current evidence." Expert Rev Clin Pharmacol **14**(5): 601-621.

Raza, H. A., P. Sen, O. A. Bhatti and L. Gupta (2021). "Sex hormones, autoimmunity and gender disparity in COVID-19." Rheumatol Int **41**(8): 1375-1386.

Richardson, S., J. S. Hirsch, M. Narasimhan, J. M. Crawford, T. McGinn, K. W. Davidson, D. P. Barnaby, L. B. Becker, J. D. Chelico, S. L. Cohen, J. Cookingham, K. Coppa, M. A. Diefenbach, A. J. Dominello, J. Duer-Hefele, L. Falzon, J. Gitlin, N. Hajizadeh, T. G. Harvin, D. A. Hirschwerk, E. J. Kim, Z. M. Kozel, L. M. Marrast, J. N. Mogavero, G. A. Osorio, M. Qiu and T. P. Zanos (2020). "Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area." Jama **323**(20): 2052-2059.

Samaee, H., M. Mohsenzadegan, S. Ala, S. S. Maroufi and P. Moradimajd (2020). "Tocilizumab for treatment patients with COVID-19: Recommended medication for novel disease." Int Immunopharmacol **89**(Pt A): 107018.

Serafim, R. B., P. Póvoa, V. Souza-Dantas, A. C. Kalil and J. I. F. Salluh (2021). "Clinical course and outcomes of critically ill patients with COVID-19 infection: a systematic review." Clin Microbiol Infect **27**(1): 47-54.

Serwin, N., E. Cecerska-Heryć, E. Pius-Sadowska, K. Serwin, A. Niedźwiedź, M. Wiśniewska, M. Roszak, B. Grygorcewicz, E. Skwirczyńska, B. Machaliński and B. Dołęgowska (2022). "Renal and Inflammation Markers-Renalase, Cystatin C, and NGAL Levels in Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Infection in a One-Month Follow-Up Study." Diagnostics (Basel) **12**(1).

Seyed Hosseini, E., N. Riahi Kashani, H. Nikzad, J. Azadbakht, H. Hassani Bafrani and H. Haddad Kashani (2020). "The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies." Virology **551**: 1-9.

Shang, J., Y. Wan, C. Luo, G. Ye, Q. Geng, A. Auerbach and F. Li (2020). "Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2." Proc Natl Acad Sci U S A **117**(21): 11727-11734.

Shrestha, D. B., P. Budhathoki, S. Raut, S. Adhikari, P. Ghimire, S. Thapaliya, A. A. Rabaan and B. J. Karki (2021). "New-onset diabetes in COVID-19 and clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis." World J Virol **10**(5): 275-287.

Silveiro, S. P., G. N. Araújo, M. N. Ferreira, F. D. Souza, H. M. Yamaguchi and E. G. Camargo (2011). "Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation pronouncedly underestimates glomerular filtration rate in type 2 diabetes." Diabetes care **34**(11): 2353-2355.

Singer, M., C. S. Deutschman, C. W. Seymour, M. Shankar-Hari, D. Annane, M. Bauer, R. Bellomo, G. R. Bernard, J. D. Chiche, C. M. Coopersmith, R. S. Hotchkiss, M. M. Levy, J. C. Marshall, G. S. Martin, S. M. Opal, G. D. Rubenfeld, T. van der Poll, J. L. Vincent and D. C. Angus (2016). "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)." Jama **315**(8): 801-810.

Singh, J., P. Malik, N. Patel, S. Pothuru, A. Israni, R. C. Chakinala, M. R. Hussain, A. Chidharla, H. Patel, S. K. Patel, R. Rabbani, U. Patel, S. Chugh and A. Kichloo (2022). "Kidney disease and COVID-19 disease severity-systematic review and meta-analysis." Clin Exp Med **22**(1): 125-135.

Stasi, A., G. Castellano, E. Ranieri, B. Infante, G. Stallone, L. Gesualdo and G. S. Netti (2020). "SARS-CoV-2 and Viral Sepsis: Immune Dysfunction and Implications in Kidney Failure." J Clin Med **9**(12).

Suleyman, G., R. A. Fadel, K. M. Malette, C. Hammond, H. Abdulla, A. Entz, Z. Demertzis, Z. Hanna, A. Failla, C. Dagher, Z. Chaudhry, A. Vahia, O. Abreu Lanfranco, M. Ramesh, M. J. Zervos, G. Alangaden, J. Miller and I. Brar (2020). "Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit." JAMA Netw Open **3**(6): e2012270.

T, E. W. G. D. R. F. C. F. H. M. H. h. o. o.-.-H. L. B. J. K. J. N. M. V. P. G. R. (2021). "Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA." Nephrology Dialysis Transplantation **36**(1): 87-94.

Tabbakh, T. A., H. H. Alhashemi, K. Alharbi, S. Qanash, M. S. Alzahrani, A. Saati, S. Alsulami, A. Alsulami, A. Neyazi, A. Alzahrani, Z. A. Taher, G. Aljedaani and A. Alhejaili (2022). "Clinical Characteristics, Complications, and Predictors of Poor Outcome Among Hospitalized Adult COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study." Cureus **14**(9): e28953.

Tang, N., D. Li, X. Wang and Z. Sun (2020). "Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia." J Thromb Haemost **18**(4): 844-847.

Taylor, E. H., E. J. Marson, M. Elhadi, K. D. M. Macleod, Y. C. Yu, R. Davids, R. Boden, R. C. Overmeyer, R. Ramakrishnan, D. A. Thomson, J. Coetzee and B. M. Biccard (2021). "Factors associated with mortality in patients with COVID-19 admitted to intensive care: a systematic review and meta-analysis." Anaesthesia **76**(9): 1224-1232.

Teixeira, J. P., S. Barone, K. Zahedi and M. Soleimani (2022). "Kidney Injury in COVID-19: Epidemiology, Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets." Int J Mol Sci **23**(4).

Thaunat, O., C. Legeai, D. Anglicheau, L. Couzi, G. Blanco, M. Hazzan, M. Pastural, E. Savoye, F. Bayer, E. Morelon, Y. Le Meur, O. Bastien and S. Caillard (2020). "IMPact of the COVID-19 epidemic on the moRTAlity of kidney transplant recipients and candidates in a French Nationwide registry sTudy (IMPORTANT)." Kidney Int **98**(6): 1568-1577.

Thomas, R., A. Kanso and J. R. Sedor (2008). "Chronic kidney disease and its complications." Prim Care **35**(2): 329-344, vii.

Tian, W., W. Jiang, J. Yao, C. J. Nicholson, R. H. Li, H. H. Sigurslid, L. Wooster, J. I. Rotter, X. Guo and R. Malhotra (2020). "Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis." J Med Virol **92**(10): 1875-1883.

Toapanta, N., I. B. Torres, J. Sellarés, B. Chamoun, D. Serón and F. Moreso (2021). "Kidney transplantation and COVID-19 renal and patient prognosis." Clin Kidney J **14**(Suppl 1): i21-i29.

Uginet, M., G. Breville, F. Assal, K. O. Lövblad, M. I. Vargas, J. Pugin, J. Serratrice, F. R. Herrmann, P. H. Lalive and G. Allali (2021). "COVID-19 encephalopathy: Clinical and neurobiological features." J Med Virol **93**(7): 4374-4381.

- Uzunian, A. (2020). Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19, SciELO Brasil. **56**.
- Vaira, L. A., G. Deiana, A. G. Fois, P. Pirina, G. Madeddu, A. De Vito, S. Babudieri, M. Petrocelli, A. Serra, F. Bussu, E. Ligas, G. Salzano and G. De Riu (2020). "Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases." Head Neck **42**(6): 1252-1258.
- van Doremalen, N., T. Bushmaker, D. H. Morris, M. G. Holbrook, A. Gamble, B. N. Williamson, A. Tamin, J. L. Harcourt, N. J. Thornburg, S. I. Gerber, J. O. Lloyd-Smith, E. de Wit and V. J. Munster (2020). "Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1." N Engl J Med **382**(16): 1564-1567.
- Volbeda, M., D. Jou-Valencia, M. C. van den Heuvel, M. Knoester, P. J. Zwiers, J. Pillay, S. P. Berger, P. H. J. van der Voort, J. G. Zijlstra, M. van Meurs and J. Moser (2021). "Comparison of renal histopathology and gene expression profiles between severe COVID-19 and bacterial sepsis in critically ill patients." Crit Care **25**(1): 202.
- Walsh, M. N., A. Sorgente, D. L. Fischman, E. R. Bates and J. Grapsa (2020). "The COVID-19 Pandemic and Cardiovascular Complications: What Have We Learned So Far?" JACC Case Rep **2**(9): 1235-1239.
- Wang, D., B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, H. Xiang, Z. Cheng, Y. Xiong, Y. Zhao, Y. Li, X. Wang and Z. Peng (2020). "Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China." Jama **323**(11): 1061-1069.
- Wang, J., C. Kaperak, T. Sato and A. Sakuraba (2021). "COVID-19 reinfection: a rapid systematic review of case reports and case series." J Investig Med **69**(6): 1253-1255.
- Wang, L. F., Z. Shi, S. Zhang, H. Field, P. Daszak and B. T. Eaton (2006). "Review of bats and SARS." Emerg Infect Dis **12**(12): 1834-1840.
- Wang, X., X. Chen, F. Tang, W. Luo, J. Fang, C. Qi, H. Sun, H. Xiao, X. Peng and J. Shao (2021). "Be aware of acute kidney injury in critically ill children with COVID-19." Pediatr Nephrol **36**(1): 163-169.
- Wanner, C. and M. Tonelli (2014). "KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient." Kidney Int **85**(6): 1303-1309.
- Weksler, M. E., M. Goodhardt and P. Szabo (2002). "The effect of age on B cell development and humoral immunity." Springer Semin Immunopathol **24**(1): 35-52.
- WHO (2022). "<https://covid19.who.int>." World Health Organization.
- Williamson, E. J., A. J. Walker, K. Bhaskaran, S. Bacon, C. Bates, C. E. Morton, H. J. Curtis, A. Mehrkar, D. Evans, P. Inglesby, J. Cockburn, H. I. McDonald, B. MacKenna, L. Tomlinson, I. J. Douglas, C. T. Rentsch, R. Mathur, A. Y. S. Wong, R. Grieve, D. Harrison, H. Forbes, A. Schultze, R. Croker, J. Parry, F. Hester, S. Harper, R. Perera, S. J. W. Evans, L. Smeeth and B. Goldacre (2020). "Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY." Nature **584**(7821): 430-436.

- Yan, Y., Y. Yang, F. Wang, H. Ren, S. Zhang, X. Shi, X. Yu and K. Dong (2020). "Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes." BMJ Open Diabetes Res Care **8**(1).
- Yang, S. S., J. Lipes, S. Dial, B. Schwartz, D. Laporta, E. Wong, C. Baldry, P. Warshawsky, P. McMillan, D. Hornstein, M. de Marchie and D. Jayaraman (2020). "Outcomes and clinical practice in patients with COVID-19 admitted to the intensive care unit in Montréal, Canada: a descriptive analysis." CMAJ Open **8**(4): E788-e795.
- Yang, Y., J. Shi, S. Ge, S. Guo, X. Xing, Y. Wang, A. Cheng, Q. Liu, J. Li, Y. Ning, F. He and G. Xu (2021). "Association between Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy and All-Cause Mortality in COVID-19 Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation: A Retrospective Cohort Study." Blood Purif **50**(4-5): 481-488.
- Yi, Y., P. N. P. Lagniton, S. Ye, E. Li and R. H. Xu (2020). "COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease." Int J Biol Sci **16**(10): 1753-1766.
- Yue, H., X. Bai, J. Wang, Q. Yu, W. Liu, J. Pu, X. Wang, J. Hu, D. Xu, X. Li, N. Kang, L. Li, W. Lu, T. Feng, L. Ding, X. Li and X. Qi (2020). "Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in Gansu province, China." Ann Palliat Med **9**(4): 1404-1412.
- Zaki, A. M., S. van Boheemen, T. M. Bestebroer, A. D. Osterhaus and R. A. Fouchier (2012). "Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia." N Engl J Med **367**(19): 1814-1820.
- Zanza, C., T. Romenskaya, A. C. Manetti, F. Franceschi, R. La Russa, G. Bertozzi, A. Maiese, G. Savioli, G. Volonnino and Y. Longhitano (2022). "Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy." Medicina (Kaunas) **58**(2).
- Zhao, Q., M. Meng, R. Kumar, Y. Wu, J. Huang, N. Lian, Y. Deng and S. Lin (2020). "The impact of COPD and smoking history on the severity of COVID-19: A systemic review and meta-analysis." J Med Virol **92**(10): 1915-1921.
- Zhao, S. C., X. Q. Yu, X. F. Lai, R. Duan, D. L. Guo and Q. Zhu (2022). "Dose-response relationship between risk factors and incidence of COVID-19 in 325 hospitalized patients: A multicenter retrospective cohort study." World J Clin Cases **10**(10): 3047-3059.
- Zhou, F., T. Yu, R. Du, G. Fan, Y. Liu, Z. Liu, J. Xiang, Y. Wang, B. Song, X. Gu, L. Guan, Y. Wei, H. Li, X. Wu, J. Xu, S. Tu, Y. Zhang, H. Chen and B. Cao (2020). "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study." Lancet **395**(10229): 1054-1062.