



Relação entre função renal e o prognóstico de pacientes internados com COVID-19: estudo transversal

Rubem Alves de Brito Ramos¹, Mariana Frades dos Reis², Kívyá Barbosa Rodrigues³, Waldemar Naves do Amaral⁴, Vergílio Pereira Carvalho⁵, Jair Pereira de Melo Júnior⁶

¹ Graduando de Medicina - UNIRV. Aluno PIVIC/UNIRV. E-mail: protocolo336.a.o@gmail.com

² Graduanda em Medicina - UNIRV. E-mail: marianafrades96@gmail.com

³ Graduanda em Medicina - UNIRV. E-mail: kivya924@gmail.com

⁴ Dr. Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da UFG. E-mail: waldemar@sbus.org.br

⁵ Mestrando pelo Programa de Pós-graduação de Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás. E-mail: vergilio_carvalho@hotmail.com

⁶ Dr. Departamento Biofísica e Biomateriais. Orientador UNIRV. E-mail: jjunior@unirv.edu.br

Reitor:

Prof. Me. Alberto Barella Netto

Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:

Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

Editor Geral:

Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Editor de Seção:

Profa. Dra. Andrea Sayuri
Silveira Dias Terada
Prof. Dr. Hidélberto Matos Silva

Correspondência:

Rubem Alves de Brito Ramos

Fomento:

Programa PIBIC/PIVIC UniRV/
CNPq 2021-2022

Resumo: A COVID-19 é uma doença viral provocada pelo vírus SARS-CoV-2, com os primeiros casos registrados no final de dezembro de 2019 em Wuhan, na China. Essa doença pode causar desde sintomas de um resfriado até falência múltipla de órgãos e morte, sendo causa de milhões de óbitos em todo o mundo. - Avaliar a relação entre a função renal e o prognóstico dos pacientes internados em UTI pela COVID-19.: Foi realizado um estudo observacional, do tipo transversal, mediante análise de prontuários de 249 pacientes internados, por agravamento da COVID-19, em Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Municipal Universitário de Rio Verde - GO. Dos 249 prontuários analisados, foram colhidos os valores dos níveis de ureia e creatinina correspondentes ao primeiro e último dia das dosagens realizadas. Os dados foram submetidos à análise estatística que demonstrou relação intrínseca entre valores de ureia e desfecho óbito ($p < 0,0001$), e valores de creatina e desfecho óbito ($p < 0,0001$) destacando a forte relação da função renal com o prognóstico dos pacientes e a importância desses marcadores como indicadores de conduta para diminuição da taxa de mortalidade dos pacientes de UTI. A piora da função renal apresenta forte relação, cientificamente comprovada, com o desfecho óbito dos pacientes internados com COVID-19, verificado por meio das dosagens da ureia e creatinina.

Palavras-chave: SARS-CoV-2. Marcadores Renais. Internação. Óbito.

Relation between renal function and the prognosis of hospitalized patients with COVID-19: cross-sectional study

Abstract: COVID-19 is a viral disease caused by the SARS-CoV-2 virus, with the first cases recorded in late December 2019 in Wuhan, China. This disease can cause from symptoms of a cold to multiple organ failure and death, being the cause of millions of deaths worldwide. To evaluate the relationship between renal function and the prognosis of patients hospitalized in the ICU for COVID-19. = An observational, cross-sectional study was carried out,

through analysis of medical records of hospitalized patients, due to aggravation of COVID-19, in the Intensive Care Unit of the Hospital Municipal Universitário de Rio Verde - GO. 249 medical records were analyzed, and the values of urea and creatinine levels corresponding to the first and last day of the measurements performed were collected. Data were submitted to statistical analysis that showed an intrinsic relationship between urea values and death outcome ($p < 0.0001$), and creatine values and death outcome ($p < 0.0001$), highlighting the strong relationship between renal function and patient prognosis. and the import. the worsening of renal function has a strong, scientifically proven relationship with the outcome of death of hospitalized patients with COVID-19, verified through urea and creatinine measurements.

Key words: SARS-CoV-2. Kidney Markers. Hospitalized. Death.

Introdução

Um contingente de casos de pneumonia na província de Wuhan, na China, no final de dezembro de 2019 causou grande preocupação à comunidade. Devido à proporção do quadro de pacientes infectados em 31 de dezembro do mesmo ano, uma notificação foi feita pelo Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças à Organização Mundial de Saúde (OMS).

Após análises imunogenéticas, identificou-se que tais casos de pneumonia possuíam etiologia viral pela SARS-CoV-2, assim denominado, um betacoronavírus, pertencente aos coronavírus humanos (HCoVs), com sequência genética e estrutura viral semelhantes ao SARS-CoV (70% de similaridade) e MERS-CoV (40% semelhante) (ZHOU et al., 2020). Através do histórico da infecção por coronavírus, é possível identificar basicamente três estágios ou fases na história natural da COVID-19, em relação à gravidade da doença. A primeira fase corresponde ao início da doença, sendo caracterizada pelo desenvolvimento de sintomas semelhantes aos da influenza de leve a moderado (CHAN, et al., 2020). Nesta fase, o vírus pode ser detectado por análise molecular via reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR) e a maioria dos pacientes pode ser assintomáticos e até transmitirem a doença para outras pessoas, podendo também progredirem para um segundo estágio conhecido como fase pulmonar. Na segunda fase, ou fase pulmonar, é possível detectar sintomas se-

melhantes aos da pneumonia evidenciados como opacidades pulmonares observadas na radiografia de tórax ou como opacidades com aspecto de vidro fosco na tomografia computadorizada (TC) (ZHOU et al., 2020).

O quadro de pneumonia pela COVID-19 apresenta características particularmente distintas, como hipoxemia grave, frequentemente associada à complacência do sistema respiratório quase normal, com graus variáveis de gravidade. Dependendo da gravidade da fase 2, os pacientes podem melhorar ou piorar com a necessidade de intubação e ventilação. Quando isso acontece, detectamos pacientes típicos da fase 3 que é caracterizada por hiperinflamação e sepse dos pulmões, de modo que o paciente frequentemente requer cuidados em centro de terapia intensiva (CTI) e a maioria deles, infelizmente, não consegue superar a infecção (GATTINONI et al., 2020).

Insuficiência renal aguda (IRA) é uma condição caracterizada por um declínio na taxa de filtração glomerular (TFG) durante um período temporal curto (horas a dias). A apresentação geralmente consiste em um aumento da concentração de creatinina sérica e, em alguns casos, oligúria ou anúria (HOSTE et al., 2006).

A IRA é uma importante complicação da COVID-19 e os potenciais mecanismos de envolvimento renal nesses pacientes podem ser divididos didaticamente em três aspectos: (i) dano estimulado por citocinas, (ii) *crosstalk* de órgãos e (iii) efeitos sistêmicos. Esses mecanismos estão profundamente interconectados e têm implicações importantes para a terapia (WANG et al., 2020).

Até o momento não está esclarecido se a IRA na COVID-19 é causada por efeitos citopáticos induzidos pelo SARS-CoV-2 ou por uma resposta inflamatória sistêmica decorrente de uma “tempestade” de citocinas (HUANG et al., 2020). Foi demonstrada a presença do novo coronavírus tanto em podócitos como em células dos túbulos proximais renais (PAN et al., 2020). O vírus pode acessar a corrente sanguínea a partir da circulação pulmonar, acumular-se nos rins e causar danos às células renais (BRIENZA et al., 2020).

De acordo com a literatura, o tempo decorrido entre a detecção da SARS-CoV-2 no sangue e a ocorrência de IRA foi de aproximadamente sete dias (PAN et al., 2020). Os efeitos citopáticos do SARS-CoV-2 nos podócitos e nas células dos túbulos proximais podem causar IRA nos pacientes com COVID-19, especialmente em pacientes com presença do SARS-CoV-2 nas amostras de sangue. É

necessário estar atento e monitorar precocemente a função renal e também o manuseio das amostras de urina dos pacientes com COVID-19 e que estejam com IRA para prevenir infecções acidentais (PAN et al., 2020).

A IRA é uma complicação importante em pacientes hospitalizados (10% a 15% de todas as internações) e apresenta morbidade significativa em pacientes críticos, tanto em UTI médica quanto cirúrgica. No entanto, os dados permanecem escassos sobre características específicas de IRA associada à COVID-19. Existem várias causas de IRA no ambiente de cuidados intensivos, sendo que necrose tubular aguda permanece a mais comum. O processo geralmente é multifatorial, incluindo sepse, drogas nefrotóxicas, agentes de contraste e causas pós-cirúrgicas, dentre outras (PAKULA; SKINNER, 2016). Aproximadamente 5% a 20% dos pacientes na UTI vão desenvolver IRA por alguma das causas descritas acima, dos quais aproximadamente 6% exigirão alguma forma de terapia de substituição renal durante a internação na UTI (KELLUM; PROWLE, 2017). Esses pacientes costumam ter um curso hospitalar prolongado, com maior tempo de permanência em UTI, podendo exigir diálise após a alta. A incidência de IRA relacionada à UTI aumentou nas últimas décadas e isso provavelmente é devido à crescente incidência de sepse relacionada às internações hospitalares (PAKULA; SKINNER, 2016).

Material e Métodos

Foi realizado um estudo observacional, do tipo transversal, mediante análise de prontuários, em que a população foram pacientes assistidos no Centro de Terapia Intensiva, no Hospital Municipal Universitário do município de Rio Verde - GO.

Foram selecionadas uma população de pacientes assistidos no CTI, no HMU, em Rio Verde - Goiás, os quais tinham a partir de 18 anos, do gênero feminino ou masculino.

Critérios de inclusão para a população de casos:

- Prontuários de pacientes a partir de 18 anos, sexo masculino ou feminino, analfabetos ou não.
- Prontuários de pacientes que preencham critérios clínicos e laboratoriais para infecção por Sars-CoV-2.
- Prontuário de pacientes com a COVID-19 que tenham ou não associado doenças crônico-degenerativas.
- Prontuários de pacientes que foram a óbito pela COVID-19.

Critérios de exclusão para a população de casos:

- Prontuários de pacientes com menos de 18 anos de idade.
- Prontuários com informações imprecisas ou incompletas.
- Prontuários em que a causa do óbito não foi claramente por infecção pelo Sars-CoV-2.

Este estudo passou pela avaliação e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Rio Verde (UniRV-GO), com número do parecer 4.563.056 e CAAE: 43454621.2.0000.5077.

Para análise estatística, considerou-se um nível de significância de 0,05 o qual indica que o risco de se concluir que existe uma diferença, quando, na verdade, não existe nenhuma diferença real, é de 5%. Ressalta-se que quando o valor-p 0,000, indica que a relação é estatisticamente significativa ao nível $\alpha = 0,05$. Todas as análises estatísticas foram executadas utilizando os softwares Microsoft Office Excel 2019, PASS 11 (cálculo de tamanho amostral), JAMOVI e MINITAB 19 (análise estatística). Utilizou-se o coeficiente de correlação de *Spearman* para analisar a intensidade e a direção da relação monótona entre duas variáveis contínuas ou ordinais.

Por fim, também se aplicou gráficos do tipo matriz de dispersão que representa graficamente os escores de um par de itens nos eixos x e y, para avaliar visualmente a relação entre cada combinação de variáveis. As relações podem ser lineares, monótonas ou nenhuma.

Resultados e Discussão

A amostra consistiu em dados obtidos por meio da análise de 249 prontuários de pacientes internados com Covid-19, sendo que destes 246 apresentavam os valores iniciais de ureia, 243 apresentavam os valores finais de ureia, 246 apresentavam os valores iniciais de creatinina e 245 apresentavam os valores finais de creatinina. Estes são os números em relação aos marcadores mais importantes do ponto de vista deste trabalho para análise da função renal. Também foi considerado outro importante dado de funcionalidade renal que é a diabetes obtendo-se que 81 dos pacientes da amostra total eram diabéticos, totalizando 32,5% dos pacientes. Quanto as demais variáveis consideradas na execução deste projeto: sexo, idade e óbito, obteve-se que: 104 dos pacientes eram do sexo feminino (41,77%), dos quais 46 foram a óbito, 145 do sexo masculino (58,23%), dos quais 74 foram a óbito totalizando 120 óbitos (48,19%).

Por meio do coeficiente de correlação de *Spearman*, forma utilizada por se tratar de variáveis qualitativas relacionadas com quantitativas, obteve-se relação de elevada significância entre os níveis de ureia e a mortalidade ($P < 0,0001$). Os dados estatísticos apontam que à medida que os valores de ureia aumentam, aumenta-se consideravelmente a probabilidade do paciente de ir a óbito (Tabela 1).

Tabela 1 - Correlação entre Ureia e Óbito Hospitalar.

		Ureia I	Ureia II	Óbito hospitalar
Ureia I	Spearman's rho	—		
	p-value	—		
Ureia II	Spearman's rho	0,467 ***	—	
	p-value	< ,0001	—	
Óbito hospitalar	Spearman's rho	-0,247 ***	-0,554 ***	—
	p-value	< ,0001	< ,0001	—

Note. * $p < ,05$, ** $p < ,01$ *** $p < ,001$
Fonte: Própria

A Figura 1 indica forte relação entre o aumento dos níveis de ureia e a ocorrência de óbito, indicado pelo numeral 1. A figura indica relação mais direta entre os níveis de ureia e desfecho óbito, considerando que esses dados foram colhidos no final da internação. Observa-se que em valores acima de 100 a probabilidade de morte passa a ser maior que 50%.

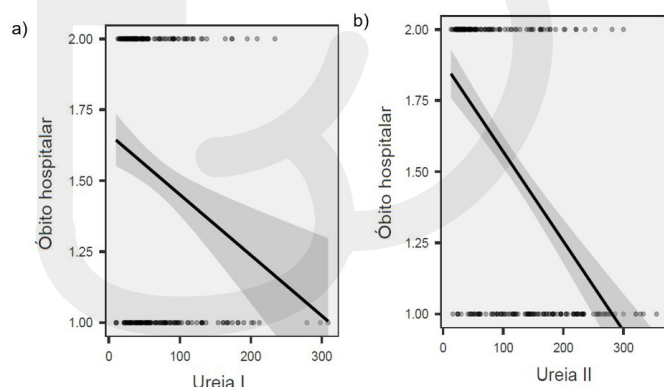


Figura 1. Relação entre Ureia I (a), Ureia II (b) e óbito
Fonte: Própria.

Correlacionando os valores de creatinina com o óbito obteve-se importante relação estatística diretamente proporcional entre o nível de creatinina I e óbito ($P < 0,0009$) (Figura 2a), e entre creatinina II e óbito ($P < 0,0001$) (Figura 2b). Os dados que foram obtidos demonstram que esse marcador da função renal possui intrínseca relação com o óbito

do paciente, com relação mais direta entre o valor de creatinina II, que é o valor obtido no último dia da internação, e óbito do que o nível de creatinina I e óbito (Tabela 2).

Tabela 2 – Correlação entre Creatinina e Óbito.

		Creatinina I	Creatinina II	Óbito hospitalar
Creatinina I	Spearman's rho	—		
	p-value	—		
Creatinina II	Spearman's rho	0,494 ***	—	
	p-value	< 0,0001	—	
Óbito hospitalar	Spearman's rho	-0,210 ***	-0,530 ***	—
	p-value	0,0009	< 0,0001	—

Note. * $p < ,05$, ** $p < ,01$, *** $p < ,001$

Por meio da correlação de Pearson, utilizada para correlacionar variáveis que obedecem a distribuição normal e são de caráter qualitativo, correlacionou-se as taxas de óbito com as taxas de pacientes que tinham diabetes. Os dados obtidos apontam para relação estatisticamente significativa e diretamente proporcional entre a porcentagem de pacientes diabéticos e o número de óbitos ($p = 0,0311$).

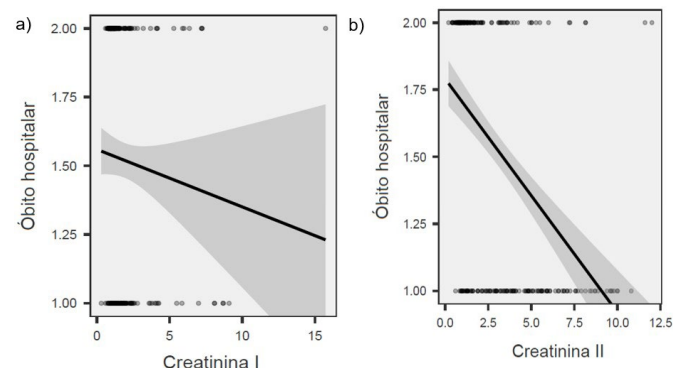


Figura 2. Relação entre creatinina I (a), creatinina II (b) e óbito
Fonte: Própria

Conclusão

Conclui-se que a função renal se destaca como marcador prognóstico dos pacientes internados em UTI por agravamento da COVID-19, onde a deterioração renal, observada por meio da elevação dos marcadores renais ureia e creatinina, demonstra maior probabilidade de os pacientes evoluírem com óbito. Essa comprovação ajuda a direcionar pesquisas voltadas à redução das taxas de mortalidade em pacientes internados por COVID-19 e outras infecções. Isto significa

descobrir se os marcadores renais apenas representam um indicador de gravidade do quadro dos pacientes ou se apresentam papel na deterioração orgânica, devendo ser adotadas medidas para que os níveis séricos dos mesmos sejam normalizados ou mantidos dentro de uma faixa de segurança em que a probabilidade de alta hospitalar e maior do que a probabilidade de óbito do paciente.

Agradecimentos

À Universidade de Rio Verde e ao Programa de Iniciação Científica pela oportunidade.

Referências Bibliográficas

GATTINONI, L.; CHIUMELLO, D.; CAIRONI, P. et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? **Intensive Care Med**, v.46, n.6, p.1099-1102, 2020.

HOSTE EAJ, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. **Crit Care**. 2006;10(3):1–10.

WANG D, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**. 2020 Feb 7;323(11):1061-9. [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. **JAMA**. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585

HUANG C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan 30]. **Lancet**. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

PAN X-W, et al. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. **Intensive Care Med**. 2020 Jun;46(6):1114-1116. doi:10.1007/s00134-020-06026-1.

BRIENZA N, et al. Acute kidney injury in coronavirus disease 2019 infected patients: a meta-analytic study. **Blood Purif**. 2020 Jul 2;1-7. doi:10.1159/000509274. Online ahead of print.

PAKULA AM, SKINNER AS. Acute Kidney Injury in the Critically Ill Patient: A Current Review of the Literature. **J Intensive Care Med** 2016 Jun;31(5):319-24. doi:10.1177/0885066615575699.

KELLUM JA, PROWLE JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting. **Nat Rev Nephrol**. 2018 Apr;14(4):217-30. doi:10.1038/nrneph.2017.184.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. **Lancet**, v. 395, p. 1054-62, 2020.

SAMA, I. E. et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. **European Heart Journal**, v.41, ed.19, p. 1810-17, 2020.

CHAN, J. F.W. et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 221-36, 2020.