

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 02/08/2024.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

LAÍS GABRIELA YOKOTA

**O papel do balanço hídrico no prognóstico de pacientes
com COVID-19 e injúria renal aguda grave**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Medicina (Programa MEPAREM)

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

**Botucatu
2023**

Laís Gabriela Yokota

O papel do balanço hídrico no prognóstico de pacientes
com COVID-19 e injúria renal aguda grave

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Medicina (Programa
MEPAREM).

Orientadora: Profa. Dra. Daniela Ponce

Botucatu
2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Yokota, Lais Gabriela.

O papel do balanço hídrico no prognóstico de pacientes com COVID-19 e injúria renal aguda grave / Lais Gabriela Yokota. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Daniela Ponce

Capes: 40101134

1. COVID-19 (Doença) - Prognóstico. 2. Hipervolemia.
3. Injúria renal aguda. 4. Balanço hidrológico.

Palavras-chave: Balanço hídrico; COVID-19; Fluid overload; Injúria renal aguda; UTI.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Professora Doutora Daniela Ponce, pelos ensinamentos, disponibilidade, aconselhamentos, paciência, ocasionais broncas e por ter me acompanhado por todo esse tempo, desde a iniciação científica durante a graduação em Medicina até a atual dissertação de mestrado.

À Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), por ter me acolhido, ter se tornado minha casa e ter me proporcionado uma excelente formação tanto na graduação em Medicina como na residência de Nefrologia.

A todos os meus professores, especialmente ao Professor Doutor Welder Zamoner, à Professora Doutora Dayana Bitencourt Dias, à Professora Doutora Vanessa dos Santos Silva, ao Professor Doutor João Henrique Castro, ao Professor Doutor Luis Gustavo Modelli de Andrade, à Professora Pamela Falbo dos Reis, ao Professor Doutor Rogerio Carvalho de Oliveira e ao Professor Doutor Luis Cuadrado Martin; por se doarem diariamente para formar novos nefrologistas e fazer da Nefrologia-Unesp o que ela é hoje.

A toda a minha família, principalmente, à minha mãe, por ser meu exemplo de vida, de força, de médica e de nefrologista. Ao meu noivo, Daniel Peixoto Murata, que sempre esteve ao meu lado me apoiando ao longo de toda a minha trajetória.

A toda equipe de acadêmicos e pós-graduandos, em especial à Paula Gabriela Sousa e Marcela Mafra, pelo auxílio e companheirismo durante essa jornada.

E, por fim, a Deus pois sem Ele nada disso seria possível.

RESUMO

Introdução: O balanço hídrico (BH) foi um fator identificado em vários estudos como variável independente para óbito em pacientes com Injúria Renal Aguda (IRA) em unidade de terapia intensiva (UTI). São escassos os estudos que avaliam a relação entre a sobrecarga de fluidos e a mortalidade na população com COVID-19 e IRA graves. **Objetivos:** Investigar, dentre outras variáveis, a associação entre BH/*Fluid Overload* (FO) e mortalidade nos pacientes COVID-19 e IRA grave internados em UTIs do HC-FMB. **Pacientes e Método:** Estudo retrospectivo e prospectivo observacional do tipo coorte incluindo pacientes admitidos com diagnóstico de COVID-19 e IRA grave em UTIs do HC-FMB (UNESP) de 01 de abril de 2020 a 01 de julho de 2021. Foram excluídos os pacientes sem controle de diurese ou pelo menos dois exames de creatinina durante a internação, pacientes com doença renal crônica (DRC) avançada (CICr < 30), transplantados, gestantes e menores de 18 anos. Foram coletados dados demográficos, clínicos e laboratoriais durante a internação. O diagnóstico de IRA foi realizado de acordo com os critérios do KDIGO 2012. Tanto o BH quanto o FO foram calculados levando-se em conta os períodos: internação total em UTI, admissão até início de suporte renal agudo (SRA) e início até o 14.o dia de internação em UTI, de IRA e de SRA. Assim, por ter sido calculado em períodos, o balanço hídrico foi denominado acumulado (BHA). Não foram consideradas as perdas insensíveis. Foi então estabelecido como variável dependente a ocorrência de óbito. Foi utilizado o Teste do Qui-Quadrado para comparação de variáveis categóricas e o Teste t de Student ou Mann Whitney para a comparação de variáveis contínuas, de acordo com a distribuição de normalidade. Foi considerado $p \leq 0,05$. É apresentada curva ROC com melhor valor de *cut-off* para BH e FO associados a mortalidade. Após, foi realizada a análise multivariada de regressão logística com cálculos de *Odds Ratio* (OR), sendo incluídas no modelo as variáveis não colineares que mostraram associação com o desfecho, com $p \leq 0,05$. **Resultados:** A maioria dos pacientes internados com COVID-19 e IRA grave era idosa, do sexo masculino e de etnia branca. As comorbidades mais frequentes foram hipertensão, obesidade e diabetes. A IRA KDIGO 3 foi a mais frequente, seguida de DRC + IRA sobreposta, IRA KDIGO 2 e, por último, 1. A modalidade de hemodiálise mais utilizada foi a convencional intermitente seguida da prolongada e, então, contínua. A mortalidade foi de 83,9% e 67,3% dos pacientes apresentaram tempestade de citocinas. Os valores de BH e FO foram elevados e aumentaram no decorrer da internação.

Houve diferença entre os pacientes que evoluíram a óbito e os sobreviventes quanto a idade, tempo de internação hospitalar, de UTI, de VM e entre internação hospitalar e início de SRA; relações PaO₂/FiO₂, creatinina basal, scores prognósticos, presença de tempestade de citocinas, modalidade de SRA, uso bloqueadores neuromusculares, iECA/BRA e de corticoide; bem como maiores BHA e FO em diversos momentos da internação. O melhor valor de *cut-off* correlacionado ao óbito na curva ROC foi de 7993,50ml para BHA e 10,38% para FO, do diagnóstico ao D14 de IRA. À regressão logística, mantiveram-se associados ao óbito: a creatinina basal, relação PaO₂ / FiO₂ no início do SRA, score APACHE, BHA e FO do diagnóstico ao D14 de IRA. **Conclusão:** A mortalidade de pacientes críticos com COVID e IRA graves é elevada, o BHA e FO aumentaram no decorrer do tempo e foram variáveis associadas ao óbito: creatinina basal, relação PaO₂ / FiO₂ no início do SRA, score APACHE, BHA e FO do diagnóstico ao D14 de IRA. O melhor valor de *cut-off* correlacionado ao óbito foi de 7993,50ml para BHA e 10,38% para FO, do diagnóstico ao D14 de IRA.

PALAVRAS-CHAVE:

Injúria renal aguda, COVID-19, Balanço Hídrico, *Fluid Overload*, UTI, Suporte Renal Agudo

ABSTRACT

Introduction: Fluid balance (FB) is an independent variable for mortality in patients with Acute Kidney Injury (AKI) at intensive care units (ICUs). Only few studies evaluated the relationship between fluid overload and mortality in the severe COVID-19 and AKI population. **Objectives:** Investigate, among other variables, the association between FB/Fluid Overload (FO) and mortality in the severe COVID-19 and AKI patients admitted to HC-FMB's ICUs. **Patients and Method:** Retrospective and prospective observational cohort study including patients diagnosed with COVID-19 and severe AKI admitted to Botucatu School of Medicine's ICUs from April 1, 2020 to July 1, 2021. Patients without diuresis control or at least two creatinine tests during hospitalization, patients with advanced chronic kidney disease (CKD), transplant recipients, pregnant women and those younger than 18 years old were excluded from this study. Demographic, clinical and laboratory data were collected during hospitalization. The diagnosis of AKI was performed according to the KDIGO 2012 criteria. FO was calculated taking into account the periods of: total stay in the ICU, admission until the beginning of acute kidney replacement therapy (AKRT) and beginning up to the 14th day of ICU stay, AKI and AKRT. As it was calculated considering periods of time, FB was denominated accumulated fluid balance (AFB). Insensitive losses were not considered. The occurrence of death was then established as the dependent variable. Chi-Square test was used to compare categorical variables and Student's t test or Mann Whitney test was used to compare continuous variables, according to normality's distribution. In all tests, differences were considered significant if $p \leq 0,05$. ROC curve presents best cut-off value for AFB e FO associated with mortality. Afterwards, multivariate logistic regression analysis was performed with Odds Ratio (OR) calculations, including non collinear variables that showed association with outcome, considering $p \leq 0.05$. **Results:** Most hospitalized patients with COVID-19 and severe AKI were elderly, male and of white. The most frequent comorbidities were hypertension, obesity and diabetes. KDIGO 3 AKI was most frequent, followed by CKD + AKI, KDIGO 2 and KDIGO 1. Conventional hemodialysis was most common, followed by prolonged intermittent therapy and continuous therapy. Mortality was 83,9% and 67,3% of patients presented cytokine storm. AFB and FO values were high and increased during hospitalization. There was significant difference between patients who died and those who survived in terms of age, length of hospital stay, ICU stay,

MV duration, time between hospitalization and AKRT; PaO₂/FiO₂ ratios, baseline creatinine, prognostic scores, AKRT modality, use of neuromuscular blockers, ACEI/ARBs and corticosteroids; AFB and FO in several moments. The best cut-off value associated with death in the ROC analysis was 7993,50ml for AFB and 10,38% for FO. In the logistic regression, the following factors remained associated with death: PaO₂/FiO₂ ratios, baseline creatinine, APACHE score, AFB and FO from diagnosis up until 14th day post AKI. **Conclusion:** The mortality of critically ill patients with COVID and severe AKI is high, AFB and FO increased overtime and the following variables were associated with death: PaO₂/FiO₂ ratios, baseline creatinine, APACHE score, AFB and FO from diagnosis up until 14th day post AKI. The best cut-off value associated with death was 7993,50ml for AFB and 10,38% for FO.

KEY WORDS

Acute Kidney Injury, COVID-19, Fluid Balance, Fluid Overload, ICU, Acute Kidney Replacement Therapy

SUMÁRIO

| | |
|--|-------|
| 1- Introdução..... | p. 10 |
| 2- Justificativa..... | p. 20 |
| 3- Objetivos..... | p. 20 |
| 4- Pacientes e Método..... | p. 21 |
| a. Pacientes..... | p. 21 |
| b. Método..... | p. 21 |
| i. Coleta de dados e elaboração de protocolo | p. 21 |
| ii. Cálculo do BHA e FO..... | p. 23 |
| c. Considerações éticas..... | p. 24 |
| d. Análise estatística..... | p. 25 |
| 5- Resultados..... | p. 26 |
| a. Análise Descritiva | p. 26 |
| b. Análise Comparativa..... | p. 35 |
| c. Análise ROC..... | p. 40 |
| d. Análise Multivariada..... | p. 41 |
| 6- Discussão..... | p. 42 |
| 7- Conclusão | p. 48 |
| 8- Referências Bibliográficas..... | p. 49 |
| 9- Anexos..... | p. 53 |

INTRODUÇÃO

No mês de dezembro de 2019 foi reportado pela primeira vez um surto de pneumonia não explicada na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China¹⁻⁴. Posteriormente, diversas outras cidades passaram a notificar o mesmo quadro respiratório, sendo identificado como patógeno responsável por tal epidemia uma nova cepa de coronavírus rotulada Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-COV-2)¹⁻⁴. A doença causada por esse vírus foi então denominada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como COVID-19 em fevereiro de 2020 e, em março de 2020, decretou-se estado de pandemia^{1,2}.

Segundo a OMS¹, globalmente, do início da pandemia até o presente momento, foram confirmados mais de 760 milhões de casos de COVID-19 e quase 7 milhões mortes, conforme ilustrado na **FIGURA 1**:

FIGURA 1 - Situação global da COVID-19 segundo OMS: casos confirmados e óbitos 2020-2023

Situação Global

767.726.861

Casos confirmados

6.948.764

Mortes

Source: World Health Organization
Data may be incomplete for the current day or week.

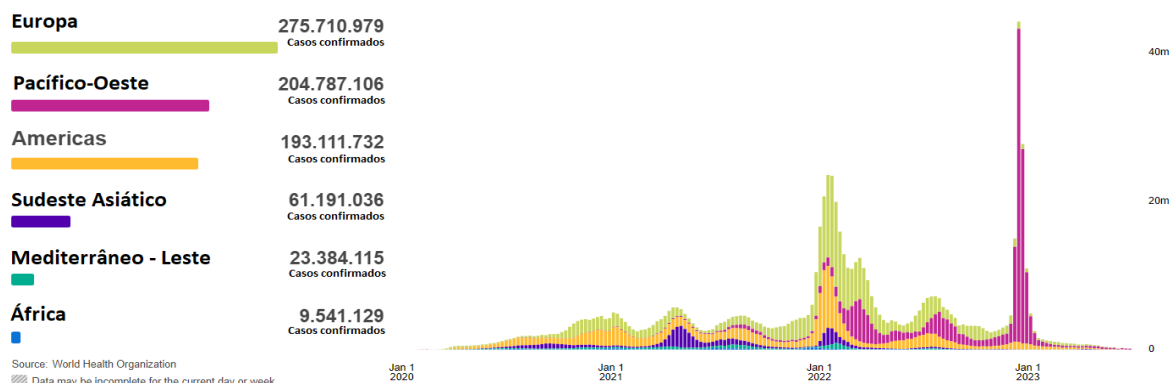
FIGURA 1 - Situação global da COVID-19 segundo OMS: casos confirmados e óbitos 2020-2023.

Traduzido de: OMS, 2020.

Ao se comparar as regiões da OMS, nota-se que as Américas apresentam o terceiro maior contingente de casos confirmados no mundo. Desde o início da pandemia até o mês de julho de 2023 foram confirmados 193.111.732 casos de COVID-19, estando a região americana atrás apenas da europeia e da pacífica-ocidente, as quais possuem 275.710.979 e 204.787.106 casos confirmados até o momento, respectivamente. Porém, ao se avaliar mortes por COVID-19, as Américas possuem o maior número absoluto de mortes reportadas à OMS, seguida da Europa e Sudeste Asiático¹, conforme ilustrado na **FIGURA 2**:

FIGURA 2 - Situação global da COVID-19 por região segundo OMS: casos confirmados e óbitos 2020-2023

Casos confirmados de acordo com região da OMS



Mortes de acordo com região da OMS

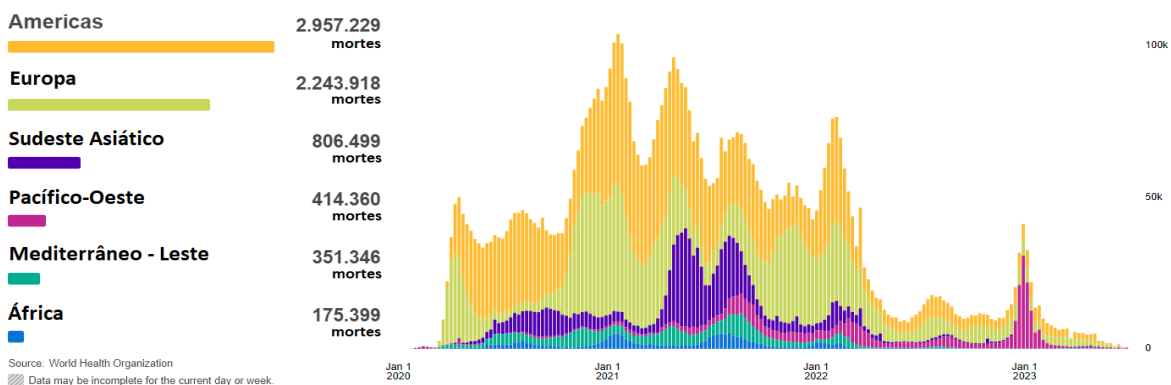


FIGURA 2 - Situação global da COVID-19 por região segundo OMS: casos confirmados e óbitos 2020-2023.
 Traduzido de: OMS, 2020.

No Brasil, o primeiro caso de COVID-19 foi confirmado em fevereiro de 2020². Segundo registros mais recentes da OMS, na semana do dia 09 de julho de 2023 foram registrados mais 15.370 casos novos, totalizando, desde o início da pandemia, 37.671.420 casos confirmados no país e 703.964 mortes por COVID-19¹, conforme mostra **FIGURA 3**:

FIGURA 3 - Situação da COVID-19 no Brasil segundo OMS: casos confirmados e óbitos 2020-2023

Situação Brasileira

37.671.420

Casos confirmados

703.964

Mortes

Source: World Health Organization
Data may be incomplete for the current day or week.

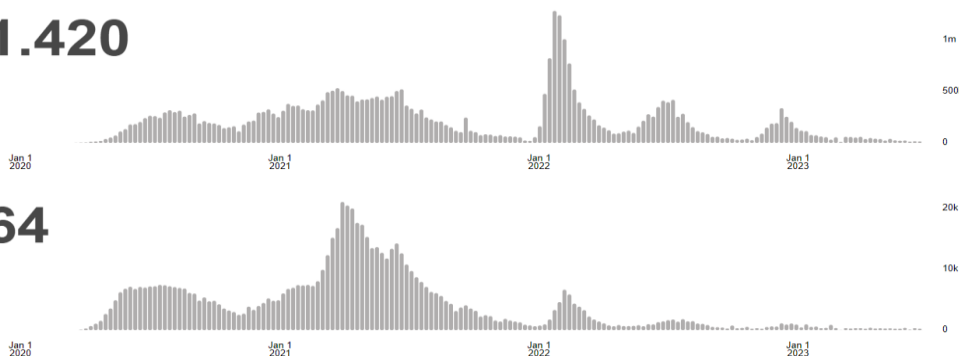


FIGURA 3 - Situação da COVID-19 no Brasil segundo OMS: casos confirmados e óbitos 2020-2023
Traduzido de: OMS, 2020.

De acordo com dados do Ministério da Saúde (MS)⁵ atualizados em 04 de julho de 2023, os estados brasileiros com mais casos confirmados em número absoluto desde o início da pandemia foram São Paulo, seguido de Minas Gerais e Rio Grande do Sul. Os estados também com o maior número absoluto de óbitos foram São Paulo, seguido de Rio de Janeiro e Minas Gerais, conforme ilustra **FIGURA 4:**

FIGURA 4 - Situação epidemiológica da COVID-19 no Brasil até a 26.a semana epidemiológica de 2023

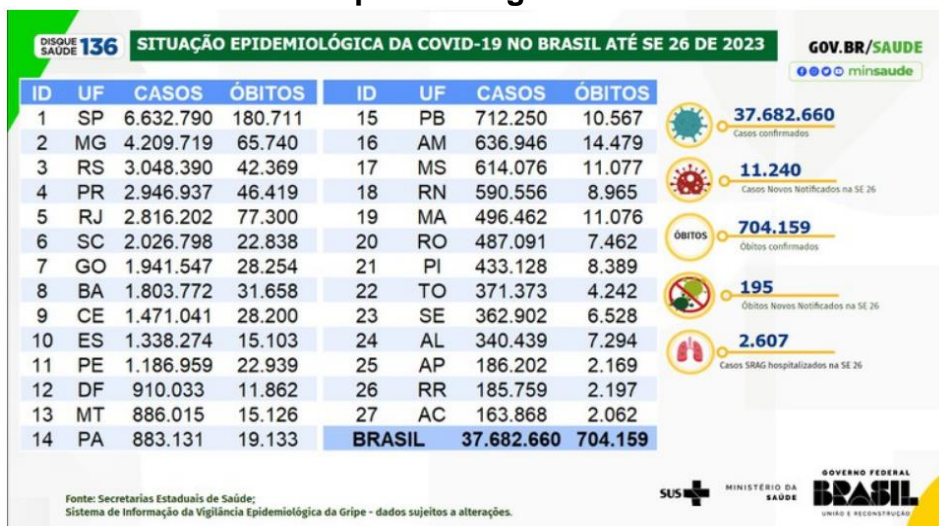


FIGURA 4 - Situação epidemiológica da COVID-19 no Brasil até a 26.a semana epidemiológica de 2023
Fonte: Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/informes-semanais-covid-19/covid-19-situacao-epidemiologica-do-brasil-ate-a-se-26-de-2023>

Além de ser responsável pela morte e sofrimento de milhões de pessoas, a pandemia desencadeou também a pior crise econômica mundial do último século, segundo Banco Mundial (BM)⁶. De acordo com seu relatório de desenvolvimento mundial expedido em 2022, os impactos econômicos da COVID-19 acarretaram aumento do desemprego temporário de todos os países em 70%, levando a consequências mais graves nas economias emergentes, nas quais a pandemia revelou ou agravou a fragilidade econômica preexistente.

Segundo dados do Fundo Monetário Internacional (FMI)⁷, a persistência da pandemia COVID-19 atualmente ainda contribui para uma desaceleração da economia de forma ampla e mais acentuada do que o esperado, bem como uma inflação mais alta do que a observada nas últimas décadas, ocasionando aumento do custo de vida e piora das condições financeiras na maioria dos países.

Diante de tamanha repercussão mundial, foi necessário a investigação e estudo mais detalhado do vírus SARS-COV-2 e da síndrome clínica por ele causada.

A patogenia da COVID-19 se baseia na capacidade do vírus SARS-COV-2 se ligar ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2, dentre outros, e assim entrar nas células via endocitose na membrana plasmática. Após entrar nas células, o vírus se replica e produz proteínas estruturais denominadas N, M, E e S. A proteína M se liga às membranas do retículo endoplasmático e a proteína N se liga ao genoma celular. Como resultado, novas partículas virais são produzidas e exocitadas para o espaço extracelular. Com isso, o sistema imune é ativado, tanto a resposta imune inata quanto adaptativa. Porém, tal resposta se dá de forma desordenada e com hiperprodução de citocinas inflamatórias, dentre elas, IFN- γ , IFN- α , IL-6, IL-1 β , IL-18, IL-12, TGF β , IL-33 e TNF- α . Esse quadro, o qual foi denominado tempestade de citocinas, posteriormente foi associado à falência múltipla de órgãos e óbito^{4,8}.

A COVID-19 é uma doença primariamente respiratória, porém pode também acometer diversos outros órgãos, dentre eles, o rim. O acometimento renal em diferentes graus foi observado na grande maioria dos pacientes que desenvolveram COVID-19^{3,4,8-10}, sendo notado que sua incidência e gravidade aumentam conforme a severidade do quadro respiratório^{3,9,10}.

O acometimento renal na COVID-19 se dá de forma multifatorial, tanto de forma direta como de forma indireta. Diretamente, o vírus pode acometer podócitos e células do túbulo proximal via receptor da enzima conversora de angiotensina

2 (ECA2) e protease transmembrana serina 2 (TRMPSS2), podendo haver também vias que envolvam a glicoproteína transmembrana CD17, levando à necrose tubular aguda, proteinúria, lesão glomerular e mitocondrial. Indiretamente, a desregulação da resposta imune, tempestade de citocinas, Sd. de ativação macrofágica bem como disfunção endotelial com microangiopatia, estado de hipercoagulabilidade, rabdomiólise, sepse, *crosstalk* entre órgãos e hipóxia podem levar à IRA^{8,11-14}.

A IRA é uma síndrome caracterizada por alteração renal súbita que afeta principalmente as funções de filtração/excreção, equilíbrio hidroeletrólítico e ácido-base¹⁵⁻¹⁷. Ela é definida pelos critérios do KDIGO de 2012 como aumento maior que 0,3mg/dL na creatinina basal em 48 horas e/ou aumento 1,5 vezes a creatinina basal em até 7 dias e/ou redução do débito urinário (DU) para <0,5mL/kg/h em 6 horas. Os pacientes com diagnóstico de IRA podem ser classificados em três estádios, com diferentes prognósticos, a depender da proporção de aumento da creatinina em relação ao basal ou redução do débito urinário¹⁷, conforme ilustrado na **TABELA 1**:

TABELA 1 - Critérios de Classificação KDIGO para Injúria Renal Aguda

| Estádio | Creatinina sérica (CrS) | Débito Urinário (DU) |
|---------|--|---|
| 1 | aumento da creatinina basal em 1,5 a 2 vezes dentro de 7 dias | <0,5ml/kg/h por 6-12h |
| 2 | aumento da creatinina basal de 2 a 3 vezes | <0,5ml/kg/h por ≥12h |
| 3 | ≥ 4mg/dL ou aumento > 3 vezes da creatinina basal ou início de terapia de substituição renal | <0,3ml/kg/h por ≥24h ou anúria por ≥12h |

Fonte: KDIGO, 2012.

Yang et al.³ descreveram em sua metanálise que 9,6% dos pacientes internados com COVID-19 apresentaram elevação da creatinina sérica (CrS), 13,7% apresentaram elevação do nitrogênio ureico sanguíneo (BUN) e 4,5% dos pacientes evoluíram com IRA. Destes, 1,3% se apresentaram como casos leves e moderados, 2,8% se apresentaram como casos graves e 36,4% se apresentaram como casos críticos. Segundo tal metanálise, a incidência de IRA em pacientes que evoluíram ao óbito foi de 52,9% enquanto nos pacientes que obtiveram alta foi de 0,7%.

Hirsch et al.⁹ relatam uma incidência de 36,6% de IRA em pacientes COVID-19, sendo 46,5% classificados como KDIGO 1, 22,4% classificados como

KDIGO 2 e 31.3% classificados como KDIGO 3. Dos pacientes com necessidade de ventilação mecânica (VM), 89.7% evoluíram com IRA e a maioria dos casos de IRA KDIGO 3 (83,6%) ocorreu nestes pacientes. A regressão logística identificou como preditores independentes de IRA em pacientes com COVID-19: idade avançada, etnia negra, diabetes, hipertensão, doença cardiovascular, VM e uso de drogas vasoativas (DVAs).

Em estudo de nosso grupo publicado recentemente, a incidência de IRA nos pacientes COVID-19 foi de 50%, sendo que 36,8% deles apresentaram hematúria ou proteinúria. Dos pacientes em terapia intensiva, 77,3% desenvolveram IRA e 65,4% evoluíram ao óbito. KDIGO 3 foi o estágio mais frequente (58,9%) e o suporte renal agudo (SRA) foi indicado em 61,5% dos pacientes. Segundo o estudo, foram definidos como fatores de risco associados à IRA: obesidade e escore APACHE II elevado. Como fatores de risco associados à mortalidade foram relatados: idade avançada, score APACHE II elevado e IRA KDIGO3¹⁰.

Assim, de acordo com o exposto, nota-se uma frequência elevada de IRA em pacientes COVID-19, principalmente relacionando-se a casos graves da doença. Também se percebe que os casos mais graves de IRA estão associados a quadros igualmente mais graves de COVID-19, desta forma contribuindo para um pior desfecho clínico dos pacientes^{3,4,8-10}.

E dentre os fatores associados a pior prognóstico, existe um que, embora conhecidamente relacionado a piores desfechos, principalmente em pacientes em ambiente de UTI com IRA e insuficiência respiratória aguda (IRpA), não foi abordado pela maioria dos estudos envolvendo a população crítica com COVID-19 e IRA grave até o momento: o balanço hídrico (BH).

O BH pode ser definido como a diferença entre o volume de líquido administrado no paciente e o volume dele retirado durante um período de tempo, seja ele de 12h (balanço hídrico parcial), seja ele de 24h (balanço hídrico diário). A somatória dos BHs de determinado intervalo de dias configura o balanço hídrico acumulado (BHA).

Evidências sugerem a associação entre piores desfechos e BHA positivo em pacientes críticos¹⁸, com sepse e com Síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA)¹⁹. *Trials* clínicos randomizados mostram que estratégias conservadoras de manejo de fluidos se mostraram benéficas em casos de SDRA

e após grandes cirurgias, considerando tempo de ventilação mecânica e complicações cardiopulmonares¹⁸.

Caso o paciente se mantenha com valores de BH persistentemente positivos, pode evoluir com *Fluid Overload* (FO). FO é o estado de excesso de líquido no organismo do paciente, não havendo ainda na literatura um consenso quanto a sua definição ou forma de cálculo. A maior parte dos estudos relacionados ao FO advém da pediatria, sendo dela posteriormente extrapolados para a aplicação na população adulta^{21,22}.

Com relação às diferentes fórmulas de FO, Lombel et al.²² identificaram 8 formas distintas de calculá-lo (**TABELA 2**), as quais foram utilizadas em pacientes pediátricos com transplante de células tronco e necessidade de Terapia veno-venosa contínua (TVVC). Foi investigado se havia associação entre elas e os escores de Mortalidade na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (MUTIP) ou de Disfunção de Órgão Logístico Pediátrico (DOLP). Dentre as 8 fórmulas, 4 eram baseadas em peso e 4 eram baseadas em BH. Ao serem comparadas, nenhuma das fórmulas teve associação significativa com o escore MUTIP porém 5 foram preditoras de DOLP mais elevado. Destas, 4 eram baseadas em BH e apenas 1 foi baseada no peso. A fórmula baseada em peso que apresentou associação com escore DOLP leva em consideração um valor de “peso seco” estipulado na admissão da unidade de terapia intensiva (UTI).

TABELA 2 - Definições de *Fluid Overload*

| | |
|---|--|
| 1 | $\frac{\text{Peso no início da TVVC} - \text{Peso ambulatorial}}{\text{Peso ambulatorial}} \times 100$ |
| 2 | $\frac{\text{Peso no início da TVVC} - \text{Peso na admissão hospitalar}}{\text{Peso da admissão hospitalar}} \times 100$ |
| 3 | $\frac{\text{Peso no início da TVVC} - \text{Peso seco estipulado na UTIp}}{\text{Peso seco estipulado na UTIp}} \times 100$ |
| 4 | $\frac{\text{Peso no início da TVVC} - \text{Peso na admissão da UTIp}}{\text{Peso na admissão da UTIp}} \times 100$ |
| 5 | $\frac{\text{Administração de Fluido} - \text{Saída de Fluido}^*}{\text{Peso ambulatorial}} \times 100$ |
| 6 | $\frac{\text{Administração de Fluido} - \text{Saída de Fluido}^*}{\text{Peso na admissão da UTIp}} \times 100$ |
| 7 | $\frac{\text{Administração de Fluido} - \text{Saída de Fluido}^*}{\text{Peso da admissão hospitalar}} \times 100$ |
| 8 | $\frac{\text{Administração de Fluido} - \text{Saída de Fluido}^*}{\text{Peso seco estipulado na UTIp}} \times 100$ |

TABELA 2 - Definições de *Fluid Overload*. TVVC: Terapia veno-venosa contínua. UTIp: unidade de terapia intensiva pediátrica. *: da admissão até início de TVVC. Traduzido de Lombel RM, Kommareddi M, Mottes T, et al. Implications of different *fluid overload* definitions in pediatric stem cell transplant patients requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2012;38:663-669.

Embora na literatura também não haja uma definição clara do valor de *cut-off* para a definição de FO, a maioria dos estudos publicados até o momento considera o valor >10% de FO como associado a piores desfechos^{18,19,21-24}. Porém, análises posteriores consideram que, independentemente do cálculo ou do valor do ponto de corte utilizado, o importante é conseguir reconhecer o *status* de FO uma vez que o mesmo se correlaciona com pior prognóstico²¹.

FO é o quadro causado por excesso de líquido administrado ao paciente, acarretando exacerbação da pressão hidrostática capilar e consequente extravasamento de líquido para o interstício, o que pode levar à disfunção endotelial (tornando o endotélio menos responsivo a estímulos hídricos) e edema tissular sistêmico com disfunção de vários órgãos (como edema pulmonar levando à dificuldade no desmame da VM, edema intestinal acarretando redução da absorção de nutrientes, edema cerebral, dentre outros)^{21-28,32}, conforme ilustra **FIGURA 5:**

FIGURA 5 - Consequências sistêmicas do *Fluid Overload*

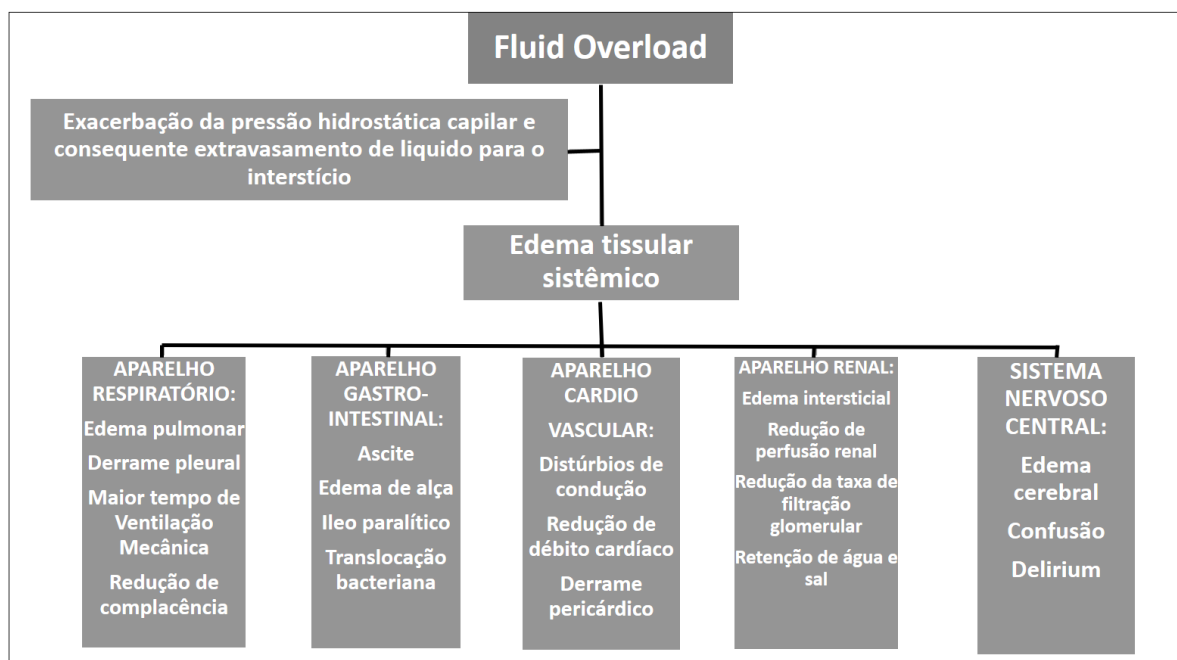


FIGURA 5 - Consequências sistêmicas do *Fluid Overload*. Adaptado de Malbrain et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider de four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann. Intensive Care* (2008) 8:66 <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0402-x>

É reconhecida globalmente, através de grandes estudos como *Early Goal Directed Therapy* (EGDT), que a administração precoce de fluidos em pacientes críticos instáveis está relacionada a melhor prognóstico, porém a manutenção de tal expansão volêmica para além do momento agudo de choque pode acarretar consequências deletérias ao paciente²⁵⁻²⁷. Segundo o estudo *Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients* (SOAP), nos pacientes com IRA, o BH positivo foi associado a um aumento aproximadamente de 20% na mortalidade dos pacientes em 60 dias, sendo um fator de risco independente para mortalidade^{21,25,26}. Já o estudo *Fluid and Central Catheter Treatment Trial* (FACCTT) revelou que pacientes submetidos a terapia conservadora de expansão volêmica tiveram menor dificuldade no desmame da VM e menor tempo de internação em UTI^{20,21,25}. No estudo *Program to Improve Care in Acute Renal Disease* (PICARD), o BH positivo acima de 10% do peso do paciente com IRA internado em UTI foi relacionado a maior mortalidade em 30 dias, 60 dias e no momento da alta^{26,27}.

Chao et al.¹⁹ ao avaliar 296 pacientes críticos internados com quadro de IRpA por influenza, constataram que o BH nos 3 primeiros dias de internação foi levemente mais positivo no grupo de pacientes não sobreviventes que no dos sobreviventes. A partir do quarto dia de internação foi notado BH negativo no grupo

dos pacientes sobreviventes enquanto naquele dos não sobreviventes o mesmo se manteve positivo continuamente. Um BH negativo do primeiro ao quarto dia de internação foi associado a menor mortalidade principalmente em pacientes sem choque associado.

Acheampong et al.²⁵ descreveram em seu estudo que nas primeiras horas do tratamento de sepse, o BH foi similar entre os grupos de sobreviventes e não sobreviventes porém a partir do segundo dia, passou a ser mais positivo no grupo dos não sobreviventes de forma que o BH positivo se mostrou fator de risco independente para mortalidade. Já Kim et al.²⁶ ao estudar 341 pacientes críticos com IRA em TSR concluiu que os efeitos deletérios do FO são mais evidentes em pacientes mais graves.

Xu et al.²⁷ ao investigar o papel do FO nos pacientes em TSR após cirurgia cardíaca identificou o valor de 7,2% de *cut-off* como valor preditivo para mortalidade em 90 dias, com sensibilidade de 77% e especificidade de 64%. E Ponce et al.²⁸ em seu estudo, descreveram um valor de *cut-off* de 2,5L com sensibilidade de 77% e especificidade de 74%. Também foi relatado, em análise multivariada, que a presença de um BHA positivo no momento da indicação da TSR e após 72h do seu início foi considerado fator de risco independente para mortalidade em 28 dias.

O BH, desta forma, se mostra um fator de risco importante para a evolução do paciente grave em ambiente de UTI e, embora conhecidamente relacionado a piores desfechos, não foi abordado pela maioria dos estudos envolvendo a população crítica com COVID -19 e IRA grave até o momento. Assim, o presente estudo propõe avaliar o papel do BH no prognóstico dos pacientes com COVID-19 e IRA graves.

CONCLUSÕES

A mortalidade de pacientes internados em UTI com COVID e IRA graves é elevada frente a gravidade desta população, o BHA e FO aumentaram no decorrer do acompanhamento dos pacientes e foram variáveis associadas ao óbito a creatinina basal, relação PaO₂ / FiO₂ no início do SRA, score APACHE, BHA e FO do diagnóstico ao D14 de IRA. O melhor valor de *cut-off* correlacionado ao óbito foi de 7993,50ml para BHA e 10,38% para FO, no período do diagnóstico ao D14 de IRA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 01- Organização Mundial da Saúde. WHO coronavírus (COVID-19) dashboard [Internet]. Geneva: Organização Mundial da Saúde; 2020 [citado 27 Jan 2023]. Disponível em: <https://co-vid19.who.int/>
- 02- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de manejo clínico do novo coronavírus (COVID-19) na atenção primária à saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
- 03- Yang X, Jin Y, Li R, Zhang Z, Sun R, Chen D. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020;24:356. doi: 10.1186/s13054-020-03065-4.
- 04- Renu K, Prassana PL, Gopalakrishnan AV. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage - a review. *Life Sci*. 2020;255:117839. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117839.
- 05- Brasil. Ministério da Saúde. Painel coronavírus [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2020 [citado 26 Jan 2023]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>
- 06- Banco Mundial. Relatório de desenvolvimento mundial 2022: finanças a serviço de uma recuperação equitativa. Washington: World Bank Group; 2022. doi: 10.1596/978-1-4648-1730-4.
- 07- International Monetary Fund. World economic outlook: report october 2022. Countering the cost-of-living crisis [Internet]. Washington: International Monetary Fund; 2022 [citado 2 Fev 2023]. Disponível em: <https://www.imf.org/en/Publications/WEO/Issues/2022/10/11/world-economic-outlook-october-2022> [acesso em 27 Jan 2023]
- 08- Ahmadian E, Khatibi SMH, Soofiyani SR, Abediazar S, Shoja MM, Ardalani M, et al. Covid-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol*. 2021;31(3):e2176. doi: 10.1002/rmv.2176.
- 09- Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(1):209-18. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
- 10- Zamoner W, Santos CAS, Magalhães LE, Oliveira PGS, Balbi AL, Ponce D. Acute kidney injury in COVID-19: 90 days of the pandemic in a Brazilian public hospital. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:622577. doi: 10.3389/fmed.2021.622577.
- 11- Fujimura-Junior AC, Gomes GVB, Urzeda LMM, Côrtes LSB, Gomes MPBT, Abdalla MR, et al. O impacto da insuficiência renal aguda nos pacientes hospitalizados por COVID-19. *Res Soc Dev*. 2022;11(3):e13211326097. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i3.26097>.
- 12- Pimenta MC, Alvez LCB, Santos LR, Silva AMTC. Covid-19 e lesão renal aguda: associações e desfechos [trabalho de conclusão de curso] [Internet]. Goiânia

(GO): Pontifica Universidade Católica de Goiás; 2021 [citado 2 Fev 2023]. Disponível em: <https://reposito-rio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/2886> [acesso em 29 Jan 2023]

- 13- Doherty MP. Lesão renal aguda e terapia renal substitutiva em pacientes críticos com covid-19: fatores de risco e desfechos [dissertação]. São Paulo (SP): Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo; 2021.
- 14- Kant S, Menez SP, Hanouneh M, Fine DM, Crews DC, Brennan DC, et al. The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):449. doi: 10.1186/s12882-020-02112-0.
- 15- Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(5):930-6. doi: 10.1053/ajkd.2002.32766.
- 16- Mehta RL, Chertow GM. Acute renal failure definitions and classification: time for change? *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):2178-87. doi: 10.1097/01.asn.0000079042.13465.1a.
- 17- Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(1):1-138. doi: 10.1038/kisup.2012.1.
- 18- Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76(4):422-7.
- 19- Chao W-C, Tseng C-H, Chien Y-C, Sheu C-C, Tsai M-J, Fang W-F, et al. Association of day 4 cumulative fluid balance with mortality in critically ill patients with influenza: a multicenter retrospective cohort study in Taiwan. *PLoS ONE.* 2018;13(1):e0190952. doi: 10.1371/journal.pone.0190952.
- 20- The National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354:2564-75. doi: 10.1056/NEJMoa062200.
- 21- McGuire MD, Heung M. Fluid as a drug: balancing resuscitation and fluid overload in the intensive care setting. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016;23(3):152-9. doi: 10.1053/j.ackd.2016.02.006.
- 22- Lombel RM, Kommareddi M, Mottes T, Selewski DT, Han YY, Gipson DS, et al. Implications of different fluid overload definitions in pediatric stem cell transplant patients requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2012;38(4):663-9.
- 23- Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi X-M, Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) Workgroup. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care.* 2015;19:371. doi: 10.1186/s13054-015-1085-4.

- 24- Malbrain MLNG, Regenmortel NV, Saugel B, Tavernier B, Van Gaal P-J, Joannes-Boyou O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):66. doi: 10.1186/s13613-018-0402-x.
- 25- Acheampong A, Vincent J-L. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*. 2015;19(1):251. doi: 10.1186/s13054-015-0970-1.
- 26- Kim IY, Kim JH, Lee DW, Lee SB, Rhee H, Seong EY, et al. Fluid overload and survival in critically ill patients with acute kidney injury receiving continuous renal replacement therapy. *PLoS ONE*. 2017;12(2):e0172137. doi: 10.1371/journal.pone.0172137.
- 27- Xu J, Shen B, Fang Y, Liu Z, Zou J, Liu L, et al. Postoperative fluid overload is a useful predictor of the short-term outcome of renal replacement therapy for acute kidney injury after cardiac surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(33):e1360. doi: 10.1097/MD.0000000000001360.
- 28- Ponce D, Albino BB, Gobo-Oliveira M, Balbi AL. Fluid overload is a predictor of mortality for septic acute kidney injury patients undergoing prolonged hemodialysis. *J Nephrol Ther*. 2018;8(5):1000321. doi: 10.4172/2161-0959.1000321.
- 29- Yuasa BK, Magalhães LE, Oliveira PGS, Yokota LG, Cardoso PA, Zamoner W, et al. Acute kidney injury in elderly patients with coronavirus infectious disease: a study of incidence, risk factors, and prognosis in Brazil. *Front Nephrol*. 2022;2:896891. doi: 10.3389/fneph.2022.896891.
- 30- Sottocornia SF, Silva RR, Barbosa SJ, Queiroz AGS, Souza RZ, Burgarelli EMN. Terapia de substituição renal em pacientes acometidos pela Covid-19 em uma Unidade de Terapia Intensiva no interior de Rondônia. *Res Soc Dev*. 2021;10(17):e188101723921. doi: 10.33448/rsd-v10i17.23921.
- 31- Silva BM, Assis LCS, Batista MC Jr, Gonzalez NAP, Anjos SB, Goes MA. Desfechos de lesão renal aguda em pacientes com covid-19: revisão sistemática e metanálise. *J Bras Nefrol*. 2022;44(4):543-56.
- 32- Loader J, Taylor FC, Lampa E, Sundström J. Renin-Angiotensin Aldosterone System Inhibitors and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis Revealing Critical Bias Across a Body of Observational Research. *J Am Heart Assoc*. 2022 Jun 7;11(11):e025289. doi: 10.1161/JAHA.122.025289. Epub 2022 May 27. PMID: 35624081; PMCID: PMC9238740.
- 33- Truche AS, Darmon M, Bailly S, Clec'h C, Dupuis C, Misset B, Azoulay E, Schwebel C, Bouadma L, Kallel H, Adrie C, Dumenil AS, Argaud L, Marcotte G, Jamali S, Zaoui P, Laurent V, Goldgran-Toledano D, Sonnevill R, Souweine B, Timsit JF; OUTCOMEREA Study Group. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in intensive care patients: impact on mortality and renal recovery. *Intensive Care Med*. 2016 Sep;42(9):1408-17. doi: 10.1007/s00134-016-4404-6. Epub 2016 Jun 3. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2016 Sep;42(9):1523. PMID: 27260258.

- 34- Liang KV, Sileanu FE, Clermont G, et. al. Modality of RRT and recovery of kidney function after AKI in patients surviving to hospital discharge. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:30-38.
- 35- Wang AY, Bellomo R. Renal replacement therapy in the ICU: intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis or continuous renal replacement therapy? *Curr Opin Crit Care*. 2018 Dec;24(6):437-442. doi: 10.1097/MCC.0000000000000541. PMID: 30247213.
- 36- Nash DM, Przech S, Wald R, O'Reilly D. Systematic review and meta-analysis of renal replacement therapy modalities for acute kidney injury in the intensive care unit. *J Crit Care* 2017; 41:138-144.
- 37- Zhou X, Dong P, Pan J, Wang H, Xu Z, Chen B. Renal replacement therapy modality in critically ill patients with acute kidney injury - A network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2021 Aug;64:82-90. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.03.011. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33836397.
- 38- Annigeri RA, Ostermann M, Tolwani A, Vazquez-Rangel A, Ponce D, Bagga A, Chakravarthi R, Mehta RL. Renal Support for Acute Kidney Injury in the Developing World. *Kidney Int Rep*. 2017 Apr 26;2(4):559–78. doi: 10.1016/j.ekir.2017.04.006. PMID: PMC5678608.
- 39- Ávila MON, Rocha PN, Zanetta DMT, Yu L, Burdmann EA. Balanço hídrico, injúria renal aguda e mortalidade de pacientes em unidade de terapia intensiva. *J Bras Nefrol [Internet]*. 2014;36(3):379-88. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20140054>.
- 40- González-Sánchez HR, Martínez-Sánchez FD, Torres-Cuevas JL, Ibarra-Santoyo L, Díaz-Jarquín A, Vargas-Abonce VP, et al. Fluid overload is associated with poor prognosis in hospitalized patients with Covid-19 and acute kidney injury [Internet]. Durham: Research Square; 2022 [citado 2 Jan 2023]. Disponível em <https://www.researchsquare.com/article/rs-2010976/v1>. doi: 10.21203/rs.3.rs-2010976/v1.