UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

Paula Gabriela Sousa de Oliveira

O papel do Suporte Renal Artificial precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19: um ensaio clínico randomizado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof.ª Titular Daniela Ponce

Botucatu
2024

Paula Gabriela Sousa de Oliveira

O papel do Suporte Renal Artificial precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19: um ensaio clínico randomizado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Fisiopatologia em Clínica Médica.

Orientadora: Prof.ª Titular Daniela Ponce

Botucatu
2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Oliveira, Paula Gabriela Sousa de.
O papel do Suporte Renal Artificial precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19 : um ensaio clínico randomizado / Paula Gabriela Sousa de Oliveira. - Botucatu, 2024

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu
Orientador: Daniela Ponce
Capes: 40101134

1. COVID-19 (Doença). 2. Injúria renal aguda. 3. Diálise. 4. Respiração artificial. 5. Mortalidade.

Palavras-chave: COVID-19; Diálise; Injúria renal aguda; Mortalidade; Ventilação mecânica.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Os rins são essenciais à vida e diversas doenças podem afetá-lo, como a covid-19, por vezes, com necessidade de substituição de suas funções (diálise). As pesquisas são fundamentais para uma melhor assistência à sociedade e este estudo avaliou o papel da diálise nos casos graves de covid-19, visando entender o impacto do início da substituição renal mais precocemente no risco de morte e tempo de internação.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The kidneys are essential for life and several diseases can affect them, such as covid-19, sometimes requiring their functions to be replaced (dialysis). Research is essential to better assistance to society and this study evaluated the role of dialysis in severe cases of covid-19, aiming to understand the impact of earlier indication of kidney replacement therapy on the risk of death and length of stay.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE PAULA GABRIELA SOUSA DE OLIVEIRA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA.

Aos 23 dias do mês de setembro do ano de 2024, às 09:00 horas, no(a) Sala de reuniões 05 do Prédio da Administração da FMB/Unesp, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de PAULA GABRIELA SOUSA DE OLIVEIRA, intitulada **O papel do Suporte Renal Artificial precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID-19: um Ensaio Clínico Randomizado**. A Comissão Examinadora foi constituida pelos seguintes membros: Profa. Dra. DANIELA PONCE (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. EMMANUEL DE ALMEIDA BURDMANN (Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/São Paulo - USP, Prof. Dr. RODRIGO BUENO DE OLIVEIRA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FCM/Campinas - Unicamp, Prof. Dr. MARCOS FERREIRA MINICUCCI (Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADA. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Profa. Dra. DANIELA PONCE

Aos meus amados Elsa, Pedro, Maria Odete,
Guilherme e Caio, por tudo e tanto que
compartilharam comigo.

AGRADECIMENTOS

Ninguém se faz sozinho e para alcançar mais esta etapa, muitas pessoas foram essenciais na caminhada. À minha mãe Elsa, agradeço a vida, perseverança e conselhos, sem os quais não seria nada hoje. Pela sua força, resiliência e doçura nas adversidades, minha eterna admiração. Ao meu irmão Pedro, alma gêmea, exemplo e cúmplice desde que posso recordar, agradeço à sua existência, parceria, palavras de conforto e encorajamento incansáveis. Aos avós Maria Odete e Guilherme, por grande parte do que sou hoje, através de uma criação e ensinamentos baseados em amor e persistência.

Ao Caio, companheiro da vida, sou grata pela pacificidade, pensamento claro e presença nos momentos de maior turbulência.

Agradeço aos pacientes e suas famílias, que compartilharam comigo seus sofrimentos e fragilidades, depositando confiança e me enriquecendo enquanto ser humano e profissional durante todas as etapas da minha formação. Nesse pequeno agradecimento, sensibilizo-me com tantas vidas interrompidas precocemente, com tantas dores e lágrimas. Não existem palavras para expressar nossos eternos lutos.

À querida orientadora, que me abraçou desde minha chegada à Nefrologia e enfrentou junto com médicos (Residentes e assistentes) e equipe multidisciplinar o desafio de um Ensaio Clínico Randomizado, potencializado pela pandemia e colapso dos sistemas de saúde e da saúde física e mental de todos os cuidadores. Agradeço pelos ensinamentos e pelo exemplo de profissional na pesquisa.

A todos os grandes mestres que cruzaram meus caminhos (gratidão por serem tantos e tão queridos), minha eterna admiração e respeito, parte destes parágrafos certamente lhes pertencem.

Aos colegas médicos (e àqueles em formação) do Grupo de Estudos COVID-19, aqui representados nominalmente por Laís e Bruna, que tanto me auxiliaram nesses anos de estudos, coleta de dados e pesquisas.

Aos amigos incansáveis, que mesmo após tantas mudanças ao fim dos anos de Residência Médica, permanecem presentes no meu dia a dia, dividindo as angústias e incertezas da vida pós-formada e as lutas da profissão.

A Deus e à Espiritualidade, por acalentarem meu coração nos momentos de incertezas, exaustão em todos os níveis e pelo novo amanhecer nos dias subsequentes.

Finalmente, o presente trabalho é parte de um grupo de estudos e pesquisas sobre a covid-19, tendo sido realizado em suas diversas vertentes com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES), da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), aos quais agradecemos a parceria e fomento à pesquisa no país.

RESUMO

A pandemia da covid-19 trouxe grande impacto na saúde pública mundialmente, com elevada morbimortalidade e complicações especialmente nos casos graves, como a Injúria Renal Aguda. Objetivou-se avaliar o papel do suporte renal artificial (SRA) precoce nos desfechos clínicos de pacientes hospitalizados com covid-19 forma grave. Trata-se de um ensaio clínico randomizado, uni-mascarado, com pacientes adultos com síndrome respiratória aguda grave por covid-19 em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sob ventilação mecânica, com Injúria Renal Aguda (IRA) em qualquer estágio e balanço hídrico superior a 3% do peso ou em tempestade de citocinas, admitidos de março de 2020 a abril de 2021 em um hospital público de referência em São Paulo (Brasil). Os pacientes foram randomizados para SRA precoce ou padrão (desbalanço demanda metabólica e capacidade renal ou urgências dialíticas) na proporção 1:1 e os critérios de exclusão foram portadores de Doença Renal Crônica (DRC) estágio 5, transplantados renais, menores de 18 anos e gestantes. O desfecho primário foi mortalidade hospitalar. Considerando um erro alfa de 5% e obtenção de poder estatístico de 80%, com detecção de diferença de mortalidade entre os grupos de 20%, foi calculado tamanho amostral mínimo de 48 pacientes por grupo. Foi realizada análise por protocolo. Os resultados foram apresentados de forma descritiva e para avaliação da associação entre mortalidade hospitalar e as variáveis categóricas foram realizados os *Teste Qui-Quadrado* de Pearson ou Teste Exato de Fisher e para avaliar tal associação com variáveis contínuas, foram utilizados os *Teste t de student* ou de teste de Mann-Whitney (se variáveis não normais e sem homogeneidade de variância). Por fim foi realizada análise multivariada, através da construção de modelo de regressão logística, com cálculos dos *Odds Ratio* (OR) e incluídas as variáveis independentes que mostraram associação com o desfecho, com p≤0,20. Foram construídas curvas de sobrevida pelo método *Kaplan-Meier* para comparação entre os dois grupos, utilizando os testes de *Log rank, Breslow e Tarone-wane*. O nível de significância adotado foi de 5% ($p<0.05$) e foi utilizado o programa estatístico IBM SPSS Statistics 29.0.1.0. Foram analisados dados de 116 pacientes, sendo 47 no precoce e 69 no padrão. Os grupos foram semelhantes em gênero, etnia, gravidade clínica e uso de medicações na internação, porém o grupo padrão foi composto por pacientes mais velhos, com mais hipertensão, dislipidemia e DRC. O grupo precoce foi composto por estágios mais precoces de IRA, teve menor ATN-ISS, mais dialisado por métodos contínuos e apresentou mais tempestade de citocinas. Etilismo (OR=0, IC95%= 0-0,33, p=0,023), uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina (OR=0, IC95%=0-0,25, p=0,026) e maior número de sessões de diálise (OR=0,64, IC95%= 0,46-0,91, p=0,013) foram associados a menor mortalidade, enquanto uso de corticosteroide (OR=969, IC95%=4,02-233.462, p=0,014) e maiores escores de SOFA foram associados a maior mortalidade (OR=2,18, IC95%=1,05-4,52, p=0,035). Não houve diferença de mortalidade entre os grupos com indicação precoce ou padrão de SRA. O momento de indicação de diálise não foi associado a mortalidade nos pacientes com IRA grave pela covid-19 em SRA.

Palavras- chaves: COVID-19; Coronavírus; Injúria renal aguda; Diálise; Ventilação mecânica; Mortalidade.

ABSTRACT

The covid-19 pandemic had a major impact on public health worldwide, with high morbidity and mortality and complications, especially in severe cases, such as Acute Kidney Injury (AKI). The objective was to assess the role of early Renal Replacement Therapy (RRT) in AKI on the clinical outcomes of patients hospitalized with severe COVID-19. It was carried out a single-blind study, Randomized Clinical Trial with adult patients hospitalized in intensive care, with severe acute respiratory syndrome by COVID-19 (RT- PCR technique or serology) and in mechanical ventilation, AKI at any stage (KDIGO 2012 criteria), fluid balance greater than 3% of body weight or cytokine storm admitted from March 2020 to April 2021 in a reference public hospital in the State of São Paulo (Brazil). They were randomized to early or standard RRT (imbalance between metabolic demand and renal capacity or urgent dialysis) in a 1:1 ratio, and the exclusion criteria were patients with chronic kidney disease (CKD) stage 5, kidney transplant recipients and pregnant women. The primary outcome was in-hospital mortality. Considering an alpha error of 5% and obtaining a statistical power of 80%, with detection of a difference in mortality between groups of 20%, a minimum sample size of 48 patients per group was calculated. As treated analysis was carried out. The results were presented in a descriptive way and to evaluate the association between hospital mortality and categorical variables, the Chi-Square Test or Fisher's Exact Test were performed and to evaluate this association with continuous variables, the student's t-test or Mann-Whitney test (if variables are non-normal and without homogeneity of variance). Finally, a multivariate analysis was performed, through the construction of a logistic regression model, with Odds Ratio (OR) calculations and including the independent variables that showed an association with the outcome, with $p \leq 0.20$. Survival curves were constructed using the Kaplan-Meier method for comparison between the two groups, using the Log rank, Breslow and Tarone-wane tests. The significance level adopted was 5% ($p<0.05$) and all analysis were performed with IBM SPSS Statistics 29.0.1.0. The study was approved by the research ethics committee and registered in the Brazilian Clinical Trials Registry. Data from116 patients were analyzed, 47 in the early group and 69 in the standard one. The groups were similar in gender, ethnicity, clinical severity, and use of medications upon admission, however the standard one was composed of more hypertensive, dyslipidemic, and CKD patients. The early group was younger, had earlier stages of AKI, lower ATN-ISS score, was more dialyzed by continuous methods and had more cytokine storm. Alcoholism (OR=0, CI95% 0-0,33, p=0,023), use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (OR=0, CI95%0-0,25, p=0,026), greater number of dialysis (OR=0,64, CI95%= 0,46-0,91, p=0,013) were associated with lower mortality, while use of corticosteroids (OR=969, CI95%=4,02-233.462, p=0,014), and higher SOFA score with higher one (OR=2,18, CI95%=1,05-4,52, p=0,035). There was no difference in mortality between the early and standard groups. The timing of dialysis indication was not associated with mortality in patients with severe AKI related to COVID-19 on dialysis.

Keywords: COVID-19; Coronavirus; Acute kidney injury; Dialysis; Mechanical ventilation; Mortality.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1– Óbitos e variação percentual por mês no Brasil (2019-2021) 20

Figura 2 – Óbitos e variação percentual por faixa etária no Brasil (2019-2021) 21

Figura 3 – Fluxograma do protocolo de estudo e randomização.....41

Figura 4 – Diagrama de fluxo de participantes.....49

Figura 5 – Curva de Kaplan-Meier para análise de sobrevida hospitalar (grupo indicação de SRA precoce *vs.* padrão) 70

Figura 6 – Curva de Kaplan-Meier para análise de sobrevida em UTI (grupo indicação de SRA precoce *vs.* padrão) 71

Figura 7 – Curva de sobrevida hospitalar- Regressão Proporcional de COX (grupo indicação de SRA precoce *vs.* padrão) 73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Descrição clínico-laboratorial e demográfica da população estudada.....50

Tabela 2 – Características laboratoriais da população geral à admissão hospitalar.....51

Tabela 3 – Características e gravidade da IRA e dados do SRA da população geral.....53

Tabela 4 – Controle metabólico da população geral durante o SRA.....54

Tabela 5 – Características clínico-demográficas por grupo indicação de SRA precoce *vs.* padrão.....55

Tabela 6 – Exames complementares por grupo indicação de SRA precoce *vs.* padrão.....57

Tabela 7 – Características e gravidade clínica da IRA por grupo indicação de SRA precoce *vs*. padrão.....58

Tabela 8 – Controle metabólico e volêmico durante o SRA por grupo indicação precoce vs. padrão.....59

Tabela 9 – Características clínico-demográficas por modalidade dialítica.....60

Tabela 10 – Gravidade clínica por modalidade dialítica.....61

Tabela 11 – Exames complementares por modalidade dialítica.....61

Tabela 12 – Características e gravidade da IRA e do SRA por modalidade dialítica.....62

Tabela 13 –Controle metabólico e volêmico durante o SRA por modalidade dialítica.....63

Tabela 14 – Características clínico-demográficas e dados da internação por desfecho mortalidade hospitalar.....64

Tabela 15 – Gravidade clínica e exames complementares por desfecho mortalidade hospitalar.....65

Tabela 16 – Características e gravidade da IRA por desfecho mortalidade hospitalar.....66

Tabela 17 – Dados da terapia dialítica por desfecho mortalidade hospitalar.....67

Tabela 18 – Controle metabólico e volêmico no SRA por desfecho mortalidade hospitalar.....68

Tabela 19 – Regressão Logística binária- variáveis relacionadas à mortalidade hospitalar.....69

Tabela 20 – Regressão Proporcional de Cox- sobrevida hospitalar.....72

Tabela 21 – Tempo livre de ventilação mecânica estratificado por grupo indicação de SRA precoce *vs.* padrão.....73

Tabela 22 – Análise de subgrupo tempestade de citocinas: mortalidade hospitalar e mortalidade em 60 dias estratificadas por grupo indicação de SRA precoce *vs.* padrão.....74

Tabela 23 – Análise de subgrupo tempestade de citocinas: mortalidade hospitalar estratificada por balanço hídrico percentual no grupo de indicação de SRA precoce.....74

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2)
*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (*APACHE II)
Acute Tubular Necrosis Individual Severity Score (ATN-ISS)
Balanço hídrico (BH)
Balanço hídrico acumulado (BHA)
Balanço nitrogenado (BN)
Bloqueador neuromuscular (BNM)
Bloqueador do Receptor de Angiotensina (BRA)
Centro de Controle e Prevenção de Doenças norte-Americano (CDC)
Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)
Severe Acute Respiratory Syndrome caused by the SARS-CoV-2 (COVID-19)
Creatinofosfoquinase (CPK)
Desidrogenase láctica (DHL)
Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)
Doença Renal Crônica (DRC)
Drogas vasoativas ou aminas vasoativas (DVA)
Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS)
Hemodiálise contínua (HDC)
Hemodiálise prolongada (HDP)
Inibidor da Enzima conversora de Angiotensina (IECA)
Intervalo Interquartil (IIQ)
Interleucina (IL)
Intubação Orotraqueal (IOT)
Injúria Renal Aguda (IRA)
Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)
Medida de adequação de diálise (Kt/V)
Coeficiente de Ultrafiltração (KUf)
*Middle East Respiratory Syndrome (*MERS)
Organização Mundial de Saúde (OMS)

Organização Panamericana de Saúde (OPAS)

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)

Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)

Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)

Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)

Suporte Renal Artificial (SRA)

Tomografia computadorizada (TC)

Taxa de Filtração estimada (TFGe)

Terapia Venovenosa contínua (TVVC)

Unidade de Terapia Intensiva (UTI)

Urea Reduction Ratio ou Taxa de remoção de ureia (URR)

Ventilação mecânica (VM)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....16
1.1 CORONAVIROSES.....16
1.2 PANORAMA CORONAVIROSES DE IMPORTÂNCIA DO SÉCULO XXI.....16
1.2.1 Comparação SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2.....16
1.3 PANORAMA MUNDIAL E NACIONAL DA COVID-19.....17
1.3.1 Situação epidemiológica no Brasil e no mundo.....17
1.3.2 Covid-19 além do contexto biológico- Anos de vida potenciais perdidos, excesso de mortalidade e reflexos socioeconômicos.....18
1.3.3 Manifestações e impacto clínico.....21
1.3.4 Covid-19 características microbiológicas do SARS-CoV-2 e fisiopatologia.....23
1.4 COVID-19 E INJÚRIA RENAL AGUDA.....24
1.4.1 Injúria Renal Aguda panorama geral, impactos e mortalidade.....24
1.4.2 IRA na covid-19.....26
1.4.2.1 *Impacto da IRA relacionada à covid-19*.....26
1.4.2.2 *Mecanismo fisiopatológico da IRA na covid-19*.....27
1.5. INDICAÇÃO DE SUPORTE RENAL ARTIFICIAL: QUANDO E COMO.....29
1.6 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE.....35
2 OBJETIVOS.....36
3 PACIENTES E MÉTODOS.....37
3.1 POPULAÇÃO ESTUDADA.....37
3.2 CÁLCULO DA AMOSTRA.....37
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....37
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....38
3.5 RANDOMIZAÇÃO.....38
3.6 DESFECHOS.....39
3.6.1 Desfecho primário.....39
3.6.2 Desfechos secundários.....39
3.7 MODALIDADES TERAPÊUTICAS DE SRA.....39
3.8 PROTOCOLO DO ESTUDO.....39
3.9 FLUXOGRAMA DO ESTUDO.....41

3.10 COLETA DE DADOS.....41
3.10.1 Dados epidemiológicos e clínicos iniciais.....42
3.10.2 Parâmetros laboratoriais.....43
3.10.3 Dados da terapia dialítica.....43
3.10.4 Dados de controle metabólico e volêmico durante o SRA.....44
3.11 CRITÉRIOS PARA SUSPENSÃO DO PROTOCOLO.....44
3.12 ANÁLISES DOS DADOS.....44
4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....47
5 RESULTADOS.....48
6 DISCUSSÃO.....75
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....94
ANEXO A – PARECER COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA.....120
ANEXO B – REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS (ReBEC).....122
ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....123

1 INTRODUÇÃO

1.1 CORONAVIROSES

Os coronavírus são uma família de vírus de ácido ribonucleico (RNA), pertencentes à subfamília *Orthocoronavirinae* e família *Coronaviridae*. A subfamília é dividida em 4 gêneros (alfa, beta, gama e delta coronavírus), cada uma com diversos subgêneros. Até o momento foram identificados 7 coronavírus de importância patogênica para seres humanos, sendo três altamente patogênicos, a saber SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 e quatro de baixa patogenicidade, considerados endêmicos em humanos, denominados 229E, OC43, NL63 e HKU1. Geralmente são responsáveis por quadros de resfriados comuns em adultos, sendo atribuídos 15 a 30% dos casos a tais agentes infecciosos, porém eventualmente podem cursar com apresentações mais graves de pneumonia, especialmente nos extremos de idade e imunossuprimidos. Ainda, as infecções por tais vírus não conferem imunidade duradoura e tais doenças são consideradas zoonoses, sendo creditado aos morcegos o papel de reservatórios para alfa e beta coronavírus.[1,2]

1.2 PANORAMA CORONAVIROSES DE IMPORTÂNCIA DO SÉCULO XXI

1.2.1 Comparação SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2

Embora os coronavírus sejam comumente associados a quadros respiratórios leves de vias aéreas superiores, durante o século XXI, até o momento, foram reportados três importantes surtos de infecções virais por cepas de tal família, com diferentes potenciais de disseminação e letalidade, apresentando como características em comum o acometimento pulmonar com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), do inglês, SARS, associada às disfunções multiorgânicas, dentre elas a Injúria Renal Aguda (IRA). A primeira, notificada em 2002, teve início na China, em Foshan, na província de Guangdong e causada pelo Coronavírus denominado SARS-CoV, com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) e Centro de Controle e Prevenção de Doenças norte-Americano (CDC) evidenciando um total de 8096 casos confirmados e 774 óbitos pela doença,[3] com disseminação para 29 países, incluindo os continentes europeu, asiático, América do Norte e África,

com incidência de IRA estimada em 6,7%.[4] Posteriormente, em 2012, foi notificado novo surto de casos de SRAG (Síndrome Respiratória do Oriente Médio, do Inglês, MERS), com identificação de outra variante de coronavírus (MERS-CoV), com surgimento na região do Oriente Médio (Arábia Saudita) e disseminação para 27 países, entre os continentes europeu, asiático e africano, totalizando até dezembro de 2022, segundo a OMS, 2066 casos, com letalidade de 30 a 40% e incidência de IRA descrita em literatura de cerca de 40-60 **%,** dependendo da gravidade clínica.[5,6] A MERS apresentou-se com quadro mais agressivo e letal e com maior associação com desenvolvimento de IRA, se comparado à SARS.[7]

Finalmente, em dezembro de 2019 foi reportado um surto de casos de pneumonia não explicadas na cidade de Wuhan (China), com posterior identificação do agente etiológico responsável pelo quadro como uma nova cepa de coronavírus, denominado Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2).[8,9] A doença causada por esse vírus foi denominada pela OMS como covid-19 e em 11 de março de 2020, foi decretado estado de pandemia. O primeiro caso no Brasil foi confirmado em fevereiro de 2020 e, desde então, o número de casos no país e no mundo aumentou substancialmente,[8] com importante impacto em morbimortalidade.

Comparando-se as três últimas coronaviroses de importância mundial, observa-se que compartilham a capacidade de replicação no trato respiratório inferior e potencial de causar Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)[2], além disso, observou-se que a covid-19 apresenta maior potencial de infectividade e consequente disseminação em relação às duas anteriores e, juntamente com a MERS, maior impacto em termos de IRA em relação à SARS, com dados de literatura descrevendo incidência de IRA em torno de 40 a 58 % na MERS e de 20 a 40 % na covid-19, a depender do contexto clínico e gravidade do grupo estudado.[6,7,10] Independente da incidência de IRA nas três doenças descritas, o prognóstico associado ao seu desenvolvimento no curso da doença é reservado, com taxas de mortalidade descritas de até 77%.[11]

1.3 PANORAMA MUNDIAL E NACIONAL DA COVID-19

1.3.1 Situação epidemiológica no Brasil e no mundo

Até 28/07/2024, segundo o boletim de situação epidemiológica da Organização Panamericana de Saúde (OPAS), foram confirmados 775.830.200 casos de covid-19 e 7.056.108 mortes foram reportadas à OMS. Até 25/10/2023, segundo o boletim de situação epidemiológica da OPAS, mundialmente, o Brasil ocupava a sexta posição em total de casos de covid-19 confirmados, contabilizando 37.721.749 casos e 704.659 óbitos, estando atrás, em números absolutos de casos, de Estados Unidos da América (EUA), China, Índia, França e Alemanha. Em relação a número absoluto de óbitos, o Brasil ocupa a segunda posição no globo, atrás apenas dos EUA, com 103.436.829 casos e 1.136.920 óbitos, porém com maior mortalidade proporcional em relação às demais nações anteriormente descritas. Ainda, até 22/10/23, 13.533.465.652 doses de vacinas haviam sido administradas.[12,13]

Em vista da grande transmissibilidade do vírus, discrepância da disponibilidade de testes confirmatórios e notificações de casos, níveis de acesso à saúde diferenciados globalmente, além da emergência de novas cepas no decorrer dos últimos anos, observam-se diferenças importantes entre as diversas regiões. Segundo dados das Secretarias Estaduais de Saúde brasileiras, até novembro de 2023 foram contabilizadas incidência e mortalidade, por 100mil habitantes no Brasil, respectivamente, de 18058,8 e 336,3. Quando estratificado por regiões, constatam-se disparidades, podendo refletir as disparidades e vulnerabilidades socioeconômicas de acesso à saúde, disponibilidade de exames confirmatórios e subnotificação. A região com maior número de casos foi a Sudeste, com 15.135.120 casos, no entanto, a região com maior proporcionalidade de óbitos foi a Centro-Oeste, com 408,7 mortes a cada 100.000 habitantes, embora tenha contabilizado cerca de 3,4 vezes menos casos totais que a primeira região. A região com menor proporção de óbitos por 100 mil habitantes foi a região Nordeste (238,5/100mil habitantes).[14,15]

1.3.2 Covid-19 além do contexto biológico - Anos de vida potenciais perdidos, excesso de mortalidade e reflexos socioeconômicos

Além da mortalidade absoluta e relativa, o conceito de anos potenciais de vida perdidos demonstra importância em doenças de alta vulnerabilidade, como a covid-19, considerando os impactos social, financeiro e cultural, individuais e coletivos,

desencadeados por mortes prematuras. Estudos estimaram de 12 a 17 anos de vida potenciais de vida perdidos, a depender do sexo e região analisados.[16]

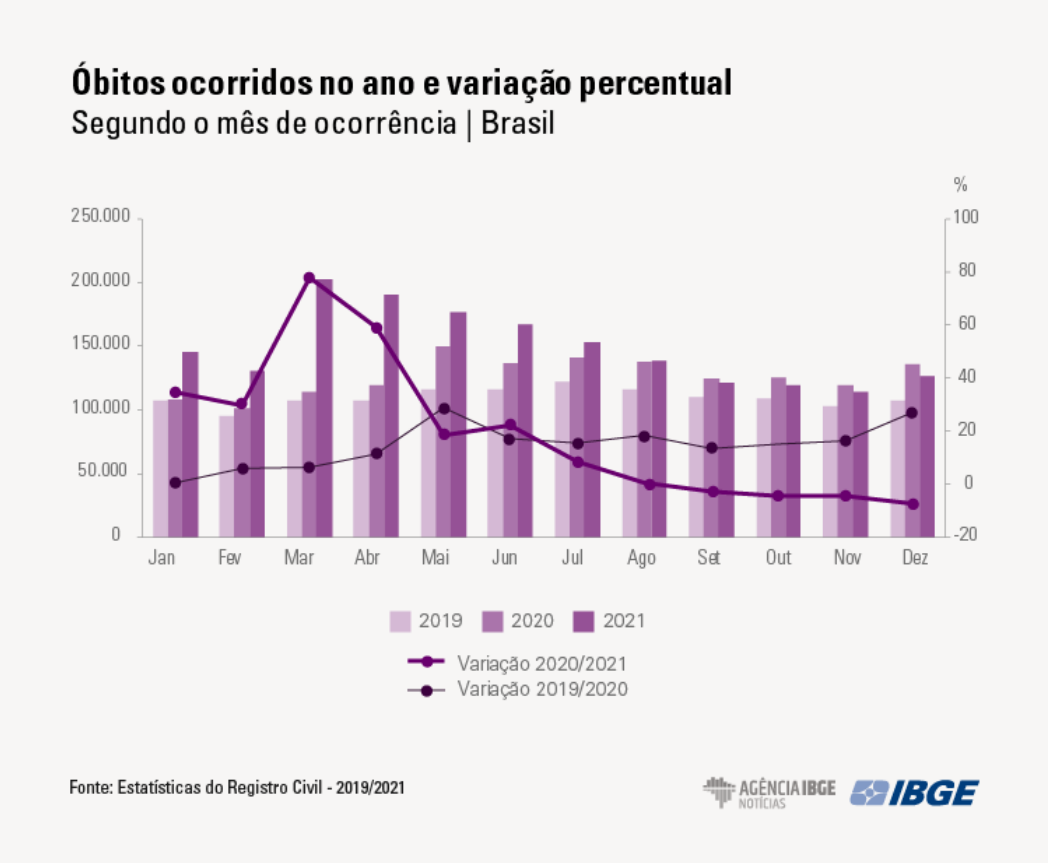
O excesso de mortalidade é o conceito de número de mortes a mais do que o esperado, se não se estivesse vivenciando uma pandemia.[17] Segundo a OMS, entre primeiro de janeiro de 2020 e 31 de dezembro de 2021 foram contabilizadas 14,9 milhões de mortes em excesso, sendo cerca de 84% dessas no Sudeste Asiático, Europa e Américas e 68% em apenas 10 países, destacando-se a concentração de tais casos em países de renda média ou média-baixa, que juntos respondem por 81% dessa mortalidade. Curiosamente, observa-se a menor porcentagem de mortalidade em excesso (4%) nos países de baixa renda, o que provavelmente se justifica por subnotificação e falta de acesso ao sistema.[18]

Estatísticas do Registro Civil brasileiro, divulgadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) mostram que, durante os dois primeiros anos de pandemia no Brasil (2020 e 2021), observou-se aumento absoluto e proporcional de óbitos, com variações de 14,9% e 18% em relação aos anos anteriores, respectivamente.[17] Observam-se variações regionais, como por exemplo, excesso de óbitos no Rio de Janeiro de 26,8% em relação à média do intervalo de 2015 a 2019, 112% em Manaus e 72% em Fortaleza.[19]

No Brasil, em 2021, esse aumento de mortalidade foi observado especialmente nas faixas etárias de 40 a 49 anos (35,9%) e de 50 a 59 anos (31,3%), superando o ano anterior, especialmente no mês de março, que contabilizou cerca de 202.500 óbitos, 77,8% a mais que o mesmo mês do ano anterior. Previamente à pandemia, o crescimento anual de óbitos oscilava em torno de 1,8% e, a partir de julho de 2021 inicia-se uma tendência de queda, mais evidente após o mês de agosto, a partir do qual o total de óbitos reduz sequencialmente, sugerindo maior controle da pandemia.[17] As **figuras 1 e 2** mostram as variações percentuais de óbito por mês e faixa etária no Brasil.

Na Itália foi reportado excesso de mortalidade de 45% do início da pandemia à abril do mesmo ano,[20,21] 73% no Peru e entre 36,5 e 42,9% nos Estados Unidos.[19] Em relação à mortalidade proporcional por grupos, foi evidenciando predomínio dos casos no sexo masculino, com maior mortalidade em pacientes idosos e aumento com a idade.[20,21]

Figura 1 — Óbitos e variação percentual por mês no Brasil (2019-2021)

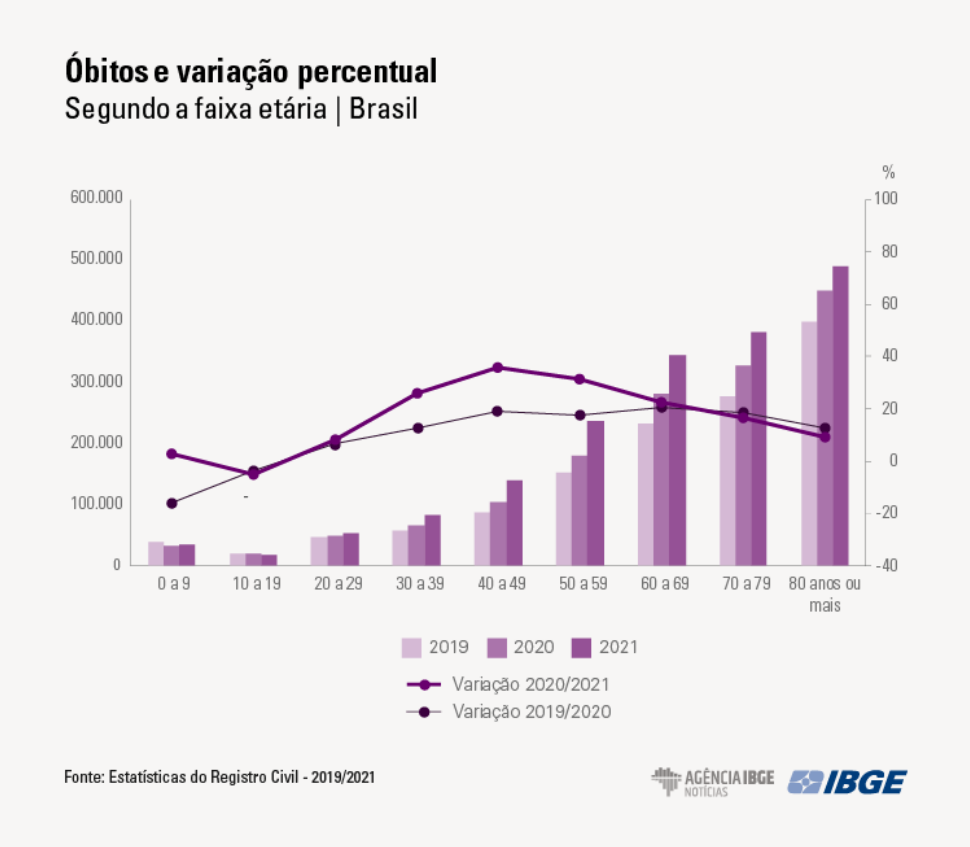


Fonte: Estatísticas do Registro Civil 2019-2021, divulgação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Além do excesso de mortalidade observou-se globalmente, heterogeneidade entre as regiões, incluindo países do mesmo continente e regiões dentro dos mesmos países. Estima-se que na região da América Latina e Caribe cerca de 21% da população viva em estabelecimentos informais ou condições precárias de superlotação, facilitando transmissão de doenças infectocontagiosas.[22] Além das diferenças socioeconômicas, outros fatores que podem contribuir para tal heterogeneidade são diferentes níveis de acesso aos serviços de saúde e testagens, subnotificação ou diferentes formas de reportar os casos e óbitos.[18]

Portanto, percebe-se que a pandemia apresentou impactos diretos (óbitos relacionados à covid-19) e indiretos, com sobrecarga dos sistemas de saúde e sociedade, complicações clínico-cirúrgicas diversas não priorizadas em vigência da pandemia, dificuldade de prevenção, tratamento e reabilitação dos diversos processos de adoecimento.[18,23,24]

Figura 2 — Óbitos e variação percentual por faixa etária no Brasil (2019- 2021)



Fonte: Estatísticas do Registro Civil 2019-2021, divulgação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)

Finalmente, além dos impactos sociais e humanitários, há de se considerar a sobrecarga econômica da pandemia. Coorte brasileira realizada em hospital público quaternário de São Paulo evidenciou custos totais de 41.122.173,39 de dólares americanos, com custo diário de 919,24 dólares**,** média de custo por admissão de 12.637,42, sendo 20.002,80 para aquelas internações que incluíram período em unidade de terapia intensiva (UTI) e 4839,57 dólares americanos para aquelas sem período de permanência em tal cenário.[25]

Estudo norte-americano mostrou mediana de tempo de internação na covid-19 de 5 dias, com mortalidade intra-hospitalar geral de 14% e média de gastos hospitalares de 12.046,00 dólares americanos, com maiores tempo de permanência, mortalidade e gastos hospitalares conforme aumento da idade.[26]

1.3.3 Manifestações e impacto clínico

A doença cursa com amplo espectro de apresentação clínica e gravidade, variando desde quadros assintomáticos e sintomas de vias aéreas superiores até quadros graves de pneumonia com Insuficiência Respiratória Aguda e óbito, com maior admissão em UTI, necessidade de ventilação mecânica (VM), complicações extrapulmonares e morte nos casos graves.[27,28] Idade avançada e presença de comorbidades, tais como doenças cardiovasculares, Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial sistêmica (HAS) foram associados à doença grave e mortalidade.[27,29-32]

Os principais sinais e sintomas da doença são febre, tosse, mialgia e fadiga.[27,33] O comprometimento pulmonar está associado com o desenvolvimento de insuficiência respiratória, com a SDRA, sendo a principal causa de mortalidade.[27,30] Até 20% dos pacientes com covid-19 desenvolvem formas graves ou críticas, caracterizadas por SDRA, choque, disfunção de múltiplos órgãos, com alta taxa de mortalidade nessa população (até 50%).[27] Estudo chinês mostrou que, em 201 pacientes com diagnóstico confirmado de covid-19 e pneumonia associada, 48% evoluíram com quadro de SDRA e a mortalidade destes pacientes foi relacionada com a idade mais avançada, neutrofilia e disfunção de coagulação.[30]

As estimativas variam de acordo com as populações estudadas, gravidade clínica, comorbidades, períodos de avaliação ao longo da pandemia, além das variantes virais, com dados do início da pandemia reportando cerca de 81% de formas leves, 14 a 50% de formas graves, a depender das regiões e características da população, fatalidade global de 2,3% a 6,9%,[34,35] e aumento dos casos e gravidade desses nas idades mais avançadas, com taxa de letalidade em torno de 15% nos maiores de 80 anos.[34] A mortalidade intra-hospitalar oscilou em torno de 20% e descrições de 49% de letalidade nos pacientes críticos, com IRA sendo um dos importantes fatores prognósticos nessa população.[28,29,34-44]

Dentre as características laboratoriais associadas a piores desfechos pode-se citar linfopenia, trombocitopenia, elevações de enzimas hepáticas, de marcadores inflamatórios (Proteína C reativa, Ferritina), desidrogenase láctica (DHL), dímero D, troponina e creatinofosfoquinase (CPK), alargamento do coagulograma e desenvolvimento de IRA.[27,30,45,46] Laboratorialmente, foram observados maiores níveis de dímero D nos casos mais graves, incluindo os que evoluíram a óbito, sugerindo característica de marcador prognóstico importante para a doença. [47]

Além de complicações respiratórias (Insuficiência Respiratória Aguda e SDRA), diversas outras complicações relacionadas ao quadro foram descritas, tais como hipercoagulabilidade[48], tempestade de citocinas e IRA. A tempestade de citocinas, também denominada hipercitoquinemia, corresponde a uma resposta aguda hiperinflamatória desregulada, secundária a diversas condições clínicas, incluindo infecções virais.[49-51] Mediante tal resposta, há elevação de citocinas inflamatórias, que podem causar disfunção endotelial, vascular, metabólica e disfunção de múltiplos órgãos.[52] Há evidências de resposta inflamatória exuberante em um grupo de pacientes com diagnóstico de covid-19, correspondente à tempestade de citocinas, caracterizada clinicamente por febre contínua, linfopenia, altos níveis de PCR, ferritina, interleucina 6, CXCL10, CXCL8, TNF alfa e IFN gama, com pior prognóstico e aumento da letalidade nesse grupo.[53,54]

1.3.4 Covid-19 características microbiológicas do SARS-CoV-2 e fisiopatologia

Dados sugerem similaridade biológica elevada entre o SARS-CoV-2 e o SARS-CoV, compartilhando cerca de 79% das sequências genômicas e acredita-se que as primeiras células- alvo do SARS-CoV-2 sejam as multiciliadas da nasofaringe, traqueia ou ainda as de sustentação da mucosa olfatória nasal.[2] O SARS-CoV-2 codifica proteínas não estruturais (ciclo transcrição – replicação viral), acessórias e estruturais, com destaque, nesta última categoria, para a glicoproteína *Spike*, também denominada proteína S e que confere o tropismo viral.[2,55]

Brevemente, a infecção das células alvo no ser humano ocorre através de dois principais mecanismos, a saber via proteína S e receptor ACE2 e através dos endossomos. A via da proteína S viral ocorre através da interação com o receptor de enzima conversora de angiotensina (ACE2) celular, através de um domínio de ligação denominado *Receptor Binding Domain* (RBD).[2,55] A ligação e fusão viral às células-alvo e, por fim, a infecção celular, ocorrem em quatro etapas. Inicialmente ocorre a ligação da proteína *Spike* ao receptor ACE2 na superfície da célula alvo (estágio 1), a proteína S é então clivada pela serina protease transmembrana denominada TMPRSS2 no sítio S2(estágio 2), o que desencadeia a ativação do domínio S2 para a fusão (estágio 3). Uma vez que o sítio S2 tenha sido ativado, ocorre a fusão viral à camada lipídica do hospedeiro, levando à deposição do RNA viral fita simples dentro da célula (estágio 4). A via dos endossomos é descrita como clivagem da proteína S

através da presença de catepsinas endossômicas. Receptores de padrões de reconhecimento intracelular detectam a presença do RNA viral, com desencadeamento da cascata de sinalização inflamatória, geração de Interferon, além de acionamento da resposta inflamatória via *Toll Like Receptors*, secreção de citocinas e quimiocinas, com efeitos parácrinos dos Interferons secretados e amplificação da resposta imune, culminando com recrutamento celular e ativação de imunidade adaptativa.[2,55]

A expressão de ACE2 ocorre em diferentes tipos celulares, como epitélio ciliado de nasofaringe e trato respiratório superior, epitélio brônquico, pneumócitos tipo 2, células endoteliais vasculares em diversos órgãos, macrófagos, mastócitos, monócitos, rins (células do túbulo proximal e podócitos).[2,55]

Uma vez que as respostas imunes inata e adaptativa não consigam realizar o clareamento viral, o agente infeccioso pode se espalhar pelo trato respiratório, com progressão da doença, podendo ocorrer por inalação de partículas virais do trato superior, disseminação ao longo da árvore traqueobrônquica ou mesmo infecção direta viral do trato respiratório inferior. Quando ao nível alveolar, a infecção viral ocorre inicialmente nos alvéolos tipo 2, que são as responsáveis pela secreção de surfactante e, no adulto, é a célula progenitora da célula alveolar tipo 1.[2,55]

A proteína S, através da sua subunidade S se liga com alta afinidade ao receptor ACE2 (enzima conversora de Angiotensina 2) em humanos, com dados sugerindo maior afinidade de ligação nesse vírus, aumentando a transmissão inter-humana.[2,55] A ampla distribuição do receptor ACE2 pode ser uma das justificativas para a disfunção multiorgânica observada em alguns pacientes.[2,56-60]

A transmissão é feita por gotículas ou aerossóis e a progressão da doença ocorre em fases distintas, descritas como período de incubação (duração estimada de 4 a 5 dias),[59,61] fase sintomática e fase pulmonar (para o grupo de pacientes que evolui com tal manifestação). No geral, pacientes que evoluem com forma grave tendem a fazê-lo cerca de 1 semana após o início dos sintomas.[27-29,60,62]

1.4 COVID-19 E INJÚRIA RENAL AGUDA

1.4.1 Injúria Renal Aguda panorama geral, impactos e mortalidade.

A IRA é uma síndrome clínica complexa caracterizada pela redução abrupta da função renal, geralmente seguida de acúmulo de produtos nitrogenados, desequilíbrio eletrolítico e sobrecarga hídrica.[63,64] Cursa com amplo espectro de apresentações clínicas, desde variações discretas de marcadores bioquímicos até necessidade de Suporte Renal Artificial (SRA) e grande impacto em morbimortalidade a curto e longo prazo, com maior mortalidade, doença renal crônica (DRC), progressão acelerada de DRC prévia e sequelas.[65]

Apresenta incidência e etiologia variadas, a depender da população estudada, perfil clínico e gravidade da mesma, região geográfica, com altas incidências em pacientes internados em UTI e prognóstico reservado, constituindo fator de risco independente para mortalidade nesse grupo de pacientes.[66-69] As estimativas oscilam em torno de 5 a 15% de IRA em pacientes hospitalizados, sendo maior em pacientes internados em UTI, em torno de 30 a 50%, com risco até cinco vezes maior de mortalidade na população que desenvolve IRA.[70] Apesar dos avanços tecnológicos ocorridos e da redução da taxa de mortalidade na última década, o prognóstico da IRA continua grave e a taxa de óbito permanece elevada[70] principalmente em pacientes com necessidade de suporte dialítico, com séries reportando mais de 60% de mortalidade,[71-78] além de impacto financeiro, com estimativas de mais de 63% de aumento dos custos em pacientes com necessidade de SRA.[68,69]

Dados da Literatura prévios à pandemia da covid-19 mostravam que a IRA se associa a piores desfechos clínicos. Estudo multicêntrico internacional realizado por Hoste *et al* e publicado em 2015 com 1032 pacientes em UTI mostrou que a IRA se associou de modo independente à maior mortalidade em todos os seus estágios, com razão de chances (do inglês OR) de 1,7 para IRA KDIGO 1 até 6,9 para IRA KDIGO 3.[77] Nos pacientes em UTI, a IRA também se associa a maior tempo de ventilação mecânica, uso de drogas vasoativas e aumento de tempo de internação, sendo o SRA necessário em mais 50% dos casos, a depender do perfil de pacientes e região estudada.[66] Além dos impactos a curto prazo em termos de mortalidade, recursos humanos e financeiros, a IRA vem demonstrando associação com pior prognóstico a longo prazo, com uma revisão sistemática com metanálise de 2019 evidenciando sua associação com aumento significativo de risco de DRC, DRC estágio terminal e morte, especialmente nos pacientes com IRA KDIGO 3.[79]

A IRA é definida pelos critérios do KDIGO 2012[80] como aumento maior que 0,3mg/dl na creatinina basal em 48 horas; 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. Após o diagnóstico de IRA, os pacientes são classificados em três estágios,[80] com diferentes prognósticos, a depender da proporção de aumento do valor de creatinina em relação ao basal ou redução do débito urinário:

a) estágio 1: Aumento da Creatinina sérica em até 200% do valor basal ou DU< 0,5ml/kg/h por 6 a 12 horas;
b) estágio 2: Aumento da Creatinina sérica de 200 a 300% ou DU< 0,5ml/kg/h por mais que 12 horas;
c) estágio 3: Aumento da Creatinina sérica maior que 300% ou aumento da creatinina para valor > que 4,0mg/dl ou DU < 0,3ml/kg/h por mais de 24 horas ou anúria por 12 horas ou necessidade de SRA.

1.4.2 IRA na covid-19

1.4.2.1 Impacto da IRA relacionada à covid-19

Embora o dano alveolar difuso e a falência respiratória aguda sejam as principais características da doença, o envolvimento de outros órgãos é descrito na literatura, com destaque para o acometimento renal.[60] Estudos sugerem que a IRA, por si só, é um fator de risco relevante de mortalidade, com alta incidência de anormalidades urinárias e disfunção renal, além de grande associação com gravidade e prognóstico nos pacientes com COVID-19. Há descrição de ocorrência de IRA entre o sétimo e décimo dia de doença, porém há descrição de casos desde a admissão hospitalar.[47,81-83]

No contexto da pandemia da covid-19 observou-se diferenças importantes entre os centros de saúde, no que se refere à incidência de IRA. Dados iniciais de coortes chinesas mostraram baixa incidência, em torno 0,5% a 5,1% de IRA na população, enquanto dados europeus e norte-americanos observaram incidência em torno de 23%, sendo maior (20 a 40%) entre os admitidos em UTI.[27,28,60, 81,84,85] Coorte brasileira realizada em hospital universitário descreveu incidência de 56,9% de IRA em população idosa e cerca de 71% no contexto de terapia intensiva nessa população.[44] Em 2020, coorte chinesa avaliada por Cheng *et* al,[60] com 701 pacientes diagnosticados com covid-19, apresentou mediana de idade de 63 anos, taxa de mortalidade de 16,1% e mais de 40% apresentavam evidências de doença renal,

sendo a IRA fator independente para mortalidade hospitalar (HR 1,9 para estágio 1; HR 3,5 para estágio 2; HR 4,38 para estágio 3).[60]

Em relação à necessidade de suporte dialítico, há descrições de até 20% a 61% dos pacientes com covid-19 admitidos em UTI com indicação de SRA, com grande relação entre IRA grave e falência respiratória com necessidade de VM.[42,44,85,86] Estudos sugerem maior frequência e gravidade de IRA em pacientes hospitalizados com covid-19 e associação com aumento de mortalidade em 7 a 15 vezes naqueles com IRA,[87] com taxas descritas de até 95%[27,42] e sendo considerado um dos principais fatores de risco prognóstico da covid-19.[9]

Dentre as alterações renais, além da IRA, há descrição de proteinúria e hematúria, respectivamente em até 60 e 48% dos casos, com descrição de associação de tais achados com IRA também em proporção significativa na população idosa,[44] além de alterações de função renal mais evidentes nos casos graves (maiores picos de ureia e creatinina).[28,34,47,81]

A mortalidade geral dos pacientes covid-19 confirmada oscila de 0,5 a 4,9%,[41] chegando a mais de 60% nos pacientes com IRA em contexto de UTI, especialmente nas IRA dialíticas, superando algumas séries de IRA em contextos clínicos diversos.[42,44,87,88]

1.4.2.2 Mecanismo fisiopatológico da IRA na covid-19

O mecanismo fisiopatológico da IRA induzida por SARS-CoV-2 é considerado multifatorial, até o momento, com participação de processo inflamatório (tempestade de citocinas, com desregulação imune), *crosstalk* entre os órgãos acometidos pela doença, efeitos sistêmicos (balanço hídrico positivo, instabilidade hemodinâmica, acidose metabólica) e infecção direta pelo vírus,[86,89-92] consistente com a expressão de enzima conversora de angiotensina 2 nas células dos túbulos proximais, como demonstrado no estudo de Cao e colaboradores, publicado em março de 2020,[93] o qual identificou o RNA viral nos túbulos renais. A deposição de C5b-9 nos túbulos foi observada em todos os seis casos, embora muito pouca deposição tenha sido observada nos glomérulos e capilares.

Conforme previamente descrito, a proteína Spike (S) se liga com alta afinidade ao receptor da enzima conversora de Angiotensina 2 (ACE2) em humanos, com dados

sugerindo maior afinidade de ligação no novo vírus (SARS-CoV-2) e a partir dessa ligação ao receptor, há iniciação da proteína S por uma protease (TMPRSS2), com entrada viral na célula e replicação. Dentre os locais de expressão da ACE2 pode-se citar as células do tubo proximal renal e podócitos, além de endotélio.[9,56,58-60,93]

A partir de estudo de sequenciamento de RNA, foi identificada coexpressão relativamente elevada do receptor ACE2 e genes da proteína transmembrana TMPRSS em podócitos e células do túbulo proximal, com coexpressão da TMPRSS2 nos podócitos. Coortes de IRA nos diferentes países mostraram importante diferença de incidência entre as populações ocidentais (maior incidência de IRA) e orientais. Tal fato possivelmente poderia ser explicado pela diferença de expressão do receptor ACE2, maior em ocidentais.[58,59,94]

Dentre os mecanismos aventados para explicar a IRA nesse contexto, cita-se ainda a circulação sistêmica do vírus, com tempo entre detecção do SARS-CoV-2 no sangue e ocorrência de IRA estimado em 7 dias. Coorte publicada por Su e colaboradores, que analisou a histopatologia renal em autópsia de 26 pacientes com formas graves de covid-19, observou achados de injúria tubular aguda proximal, oclusão microvascular, alterações endoteliais e glomerulares, detecção de partículas virais no epitélio do túbulo proximal e em podócitos (com apagamento dos processos podocitários).[95] Tais achados em conjunto sugerem possíveis mecanismos associados ao acometimento renal pela covid-19. A relação temporal entre IRA e insuficiência respiratória/ tempestade de citocinas pode sugerir componente de necrose tubular aguda (colapso sistêmico) e desregulação inflamatória e imune na fisiopatologia da IRA, além de hipercoagulabilidade observada nos pacientes.[86,95,96]

Nos últimos anos, a literatura tem discutido uma abordagem mais ampla da síndrome IRA, a partir da perspectiva de sua característica complexa e, por consequência, curso clínico-laboratorial e prognóstico diferenciados,[97,98] com a proposta de avaliação da IRA em termos fenotípicos (causas) e sub-fenotípicos (mecanismos fisiopatológicos). No contexto da IRA relacionada à covid-19, conforme descrito previamente, os estudos sugerem quadros relacionados ao impacto direto e indireto do SARS-CoV-2 (fenótipo) e por diferentes mecanismos fisiopatológicos. Estudo de coorte retrospectiva com 372 pacientes com covid-19 e IRA, realizada em hospital universitário do interior de São Paulo, buscou avaliar o impacto em desfechos clínicos e mortalidade dos mecanismos fisiopatológicos da IRA na covid-19 através de avaliações clínico-laboratoriais (sem biópsias). Os autores demonstraram

predomínio de casos e de mortalidade naqueles pacientes com IRA de etiologia diretamente relacionada ao vírus (disfunção multiorgânica, tempestade de citocinas, tropismo viral) em relação aos quadros atribuídos a efeitos indiretos, tais como rabdomiólise, isquêmica e séptica.[99]

Ainda que o dano alveolar difuso e consequente manifestação respiratória sejam as principais características clínicas da doença, o envolvimento renal agudo, por ocasionar distúrbios ácidos-básicos, eletrolíticos e hídricos, além de inflamação, azotemia ou uremia, impacta no prognóstico.

Em vista da limitação terapêutica específica durante o período de realização do presente estudo, a abordagem desses pacientes baseou-se em medidas de suporte, à semelhança do tratamento proposto para o acometimento renal durante o processo infeccioso.

1.5 INDICAÇÃO DE SUPORTE RENAL ARTIFICIAL: QUANDO E COMO

O período ideal de indicação de SRA tem sido estudado e alvo de controvérsias nas últimas duas décadas, nos casos em que não há urgência dialítica, tendo em vista a inexistência de um padrão determinado de características clínico-laboratoriais que definam tal momento.

O momento de indicar o SRA para um paciente com IRA baseia-se nos benefícios e riscos que a terapia pode trazer. A diálise pode controlar o estado volêmico, eletrolítico e acidobásico, além de remover toxinas urêmicas, por outro lado, também remove medicações, pode gerar sangramentos ou infecções e, no caso da hemodiálise, pode aumentar risco de instabilidade hemodinâmica e estresse oxidativo induzido pelos dialisadores.[100-106]

O momento oportuno de indicação de SRA nos cenários clínicos sem urgência dialítica ainda se baseia principalmente na experiência e impressão clínicas da equipe (fatores relacionados ao paciente e sua doença, distúrbios eletrolíticos e acidobásicos, balanço hídrico, débito urinário), com auxílio da interpretação do teste de estresse com furosemida (TEF), que demonstrou excelente capacidade de predição de necessidade de SRA no *FST trial*, podendo ser utilizado como subsídio para a decisão clínica do momento da indicação de diálise.[107-110]

Estudos, incluindo ensaios clínicos e metanálises, não mostraram benefício na indicação precoce de diálise baseada em critérios laboratoriais, tempo de internação ou de admissão em UTI ou ainda estágio da IRA, concluindo, portanto, que a indicação do SRA deve ser realizada quando existirem critérios de urgência dialítica (acidose metabólica, distúrbios eletrolíticos ou hipervolemia refratários, intoxicações exógenas por drogas removíveis por diálise e/ou síndrome urêmica) ou, mais precocemente, quando existir um desbalanço entre a demanda clínico-metabólica do paciente e sua capacidade renal.[102-104, 106]

Mais recentemente foram publicadas duas revisões sistemáticas com metanálise, sobre o assunto, em 2021, por Pan *et al.*[111] e, em 2022, por Fayad *e* colaboradores.[112] A primeira, incluiu dez ensaios clínicos randomizados (4753 pacientes) para avaliação acerca do tempo de indicação de SRA na IRA de pacientes críticos, com objetivo de avaliar mortalidade como desfecho primário e tempo livre de diálise e dependência de diálise pós alta hospitalar, como desfechos secundários. A maioria dos estudos eram compostos por população com causas mistas de internação (clínico-cirúrgicos), baixo risco de viés, com um total de 2188 óbitos. A mortalidade geral para ambos os grupos (acelerado e padrão) oscilaram em torno de 45%, sem diferença estatisticamente significante, embora com elevada heterogeneidade. Ambos os grupos tiveram em torno de 50% de pacientes sem necessidade de diálise durante o período. Além disso, também não foi constatada diferença entre tempo livre de diálise na internação e dependência de diálise pós alta. Na análise de subgrupos foi demonstrado benefício de diálise acelerada para todas as causas de mortalidade e período livre de diálise nos pacientes críticos de UTI por causa cirúrgica ou naqueles em uso de terapias dialíticas contínua, porém com maior risco de dependência de diálise no grupo acelerado, quando em contexto de grupo de doenças graves (SOFA maior ou igual a 11) e dialisados por modalidades não contínuas.[111,112]

Estudos prévios no contexto de IRA não covid-19 em pacientes críticos mostraram associação de balanço hídrico positivo e desfechos desfavoráveis, como óbito, IRA, maior tempo de ventilação mecânica e internação hospitalar. Messmer e colaboradores em revisão sistemática de estudos observacionais evidenciaram maior mortalidade geral e no contexto de IRA.[113]

No contexto renal, o balanço hídrico acumulado (BHA) pode resultar em complicações orgânicas importantes com repercussão em redução de perfusão renal por congestão venosa e aumento da pressão intra-abdominal.[113] No Brasil, Ponce e

colaboratores[114] ao avaliarem pacientes com IRA KDIGO 3 associada à sepse mostraram que balanço hídrico (BH) positivo pré-indicação do SRA e após 3 sessões de hemodiálise prolongada foi fator de risco independente para a mortalidade. Bagshaw e colaboradores[115] realizaram estudo prospectivo observacional multicêntrico em pacientes com IRA e concluíram que o BH positivo acima de 3 litros ao iniciar a terapia dialítica foi associado à maior mortalidade. Payen *et al.*[116] observaram BH positivo como fator de risco para mortalidade em 60 dias em paciente críticos com IRA.

Outros estudos sugerem melhora de desfechos na SDRA com estratégia precoce de SRA através de terapia venovenosa contínua (TVVC), com melhora de controle de fluido extracelular, da oxigenação e parâmetros ventilatórios, bem como redução de tempo de VM.[117] A indicação precoce pode ser benéfica especialmente nos pacientes com acidose grave, SDRA e sobrecarga volêmica.[99,115-117]

O BH positivo pode ter impacto no desfecho do paciente criticamente enfermo, como aumento no tempo de internação, VM e mortalidade.[118-123] Análise secundária de um grande ensaio clínico randomizado em IRA dialítica (STAART-AKI), publicada por Wald e colaboradores, mostrou controle modesto de BH no grupo de diálise acelerado e sem repercussão em mortalidade.[124] No contexto da população com covid-19, a qual tem como órgão choque o pulmão, questiona-se se a indicação precoce do SRA, a fim de manter o BH neutro, poderia beneficiar os pacientes com IRA dialítica.

Quanto ao método de diálise proposto para o SRA, pode ser realizado de modo intermitente ou contínuo, incluindo hemodiálises intermitentes convencionais (HDC), com duração de até 4 horas, hemodiálises intermitentes prolongadas (HDP), com duração de 6 a 18h, diálise peritoneal e as terapias venovenosas contínuas (TVVC).[125,126]

As TVVC oferecem vantagens em relação à hemodiálise intermitente, incluindo melhor homeostase hemodinâmica (remoção lenta de solutos e líquidos) e melhor controle volêmico. Permite ainda uma infusão virtualmente ilimitada de líquidos como nutrição parenteral e drogas vasoativas, enquanto permite adequado *clearance* de solutos. Entretanto, existem desvantagens tais como alto custo e a necessidade de anticoagulação e imobilização prolongadas, com aumento de risco de sangramentos e infecções nosocomiais, respectivamente. A vantagem da terapia intermitente inclui remoção rápida de solutos e volume.[121,125,127-129] Metanálise da *Cochrane* mostrou

Pressão Arterial Média (PAM) significativamente maior na terapia contínua, se comparada à intermitente e maior risco de coagulação dos filtros de hemodiálise. Em um estudo de 2009 sobre balanço hídrico acumulado, sobrevida e recuperação de função renal em pacientes com IRA criticamente enfermos, foi demonstrado melhor controle hídrico em pacientes sob terapia contínua, possivelmente relacionado a episódios de hipotensão intradialítica nas terapias intermitentes.[121,127-129]

A HDP surgiu em 1988 e foi inicialmente descrita como método semicontínuo, desenvolvida como opção para tratamento de pacientes críticos com IRA, com vantagens das terapias intermitentes e contínuas, como utilização de equipamentos inicialmente desenvolvidos para o suporte dialítico de pacientes crônicos e a manutenção da estabilidade hemodinâmica, respectivamente.[102,129] Dessa forma, a HDP consiste em método híbrido e por possuir características da HDC e hemodiálise contínua, proporciona adequado controle volêmico e metabólico ao paciente crítico com custo inferior ao da TVVC.[128]

A HDP é realizada com menores fluxos de sangue e de dialisato, quando comparada à HDC, entre 70-250 ml/min e 70-300 ml/min respectivamente.[130,131] O tempo de terapia varia entre 6 e 18 horas e a frequência é, em média, seis vezes por semana, de acordo com condição clínica do paciente e a experiência do serviço.[102,130] Em geral, para pacientes que estejam recebendo noradrenalina em dose até 0,5 ug/kg/min, pode-se prescrever sessão de HDP com duração mínima de 6 horas, levando em consideração a necessidade de ultrafiltração (UF) dos mesmos e tentando não ultrapassar a taxa de UF máxima de 500 ml/hora. Para pacientes em uso de noradrenalina em dose maior ou igual a 0,5 ug/kg/min, a sessão deve ter maior duração, isto é, 8 a 18 horas, a depender da necessidade de UF.[102,103,106,130,131] Os dialisadores e dialisato são semelhantes aos utilizados em tratamento crônico e a anticoagulação pode ser realizada com heparina fracionada, *flush* de soro fisiológico e citrato.[132-137] É considerado método tão eficiente quanto a contínua ou intermitente convencional, em relação ao controle metabólico e volêmico, e apresenta vantagens quando comparada às terapias contínuas como custo inferior, menor necessidade de anticoagulação e otimização do tempo, com a possibilidade do paciente ser submetido a exames e procedimentos realizados externamente à UTI.

Com o desenvolvimento da HDP, estudos foram realizados relatando o emprego do método em pacientes críticos com IRA e o comparando com outras terapias dialíticas.[129,136] Em metanálise de Zhang e colaboradores[138] foram avaliados

17 estudos comparativos entre HDC e HDP, publicados entre 2000 e 2014, incluindo 1208 pacientes. Os autores concluíram que a HDP é tão eficaz quanto à HDC, proporcionando controles metabólico e volêmico semelhantes à terapia contínua.

Até o momento, as experiências relatadas com o emprego da HDP mostram que se trata de um método adequado para pacientes críticos com IRA. A duração e frequência das sessões variam entre os autores, e quando comparada com HDC, a HDP apresenta resultados semelhantes e satisfatórios.

Assim, a despeito das vantagens teóricas das terapias contínuas em relação às intermitentes, diversos estudos não mostraram superioridade entre elas em termos de diferença de mortalidade e tempo de internação, com dados sugerindo equivalência entre os métodos na população geral crítica que desenvolve IRA com indicação de SRA. Em relação à recuperação de função renal, os dados são controversos, com alguns estudos sugerindo superioridade dos métodos contínuos.[125,139-144]

Observa-se assim que não há consenso na literatura sobre o melhor método de diálise para o paciente com IRA, uma vez que não existem evidências da superioridade ou inferioridade de qualquer um deles, desde que sejam respeitadas suas indicações e contraindicações. A escolha deve ser, portanto, baseada na disponibilidade de recursos, experiência do centro e condição clínica do paciente no momento da indicação, podendo ainda ocorrer transição de métodos durante o curso do SRA.[125,139-144]

Vários estudos têm tentado determinar se o efeito benéfico das terapias hemodialíticas em pacientes graves pode ser parcialmente atribuído à remoção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa, (do inglês, TNF-α) e interleucina-1 (IL-1), as quais são mais removidas por convecção nas terapias contínuas e menos removidas por difusão pelas terapias intermitentes, mesmo quando utilizados capilares de alta permeabilidade (KUf>20ml/mmHg).[134,135,145-147]

Uma das formas propostas para controle da desregulação de processo inflamatório observada em diversos cenários clínicos, comuns em pacientes críticos (como o choque séptico, traumas, isquemia) é o uso de terapias de purificação sanguínea por circulação extracorpórea, a partir de filtros com capacidade de remoção de citocinas pró-inflamatórias que perpetuam esse ciclo. Há evidências de que a resposta inflamatória exacerbada causa disfunção de múltiplos órgãos, em vista de alterações endoteliais por estímulo de citocinas, com desbalanço das funções de

vasodilatação e vasoconstrição, aumento de permeabilidade e choque circulatório. As citocinas são moléculas de médio (500 Da a 60 kDa) peso molecular, com efeitos autócrinos, parácrinos e endócrinos, regulando respostas hormonais, metabólicas e imunes aos diferentes estímulos ao organismo. As membranas de alto *cutoff* tem a propriedade de remover de forma eficiente moléculas de peso molecular entre 20 kDa e 50k Da. Os dados da literatura são controversos, principalmente em decorrência de caracterizações diferenciadas das membranas descritas como de alto *cutoff*, no entanto os estudos com tais membranas observaram redução das citocinas pró-inflamatórias no sangue, com evidências de maior *clearance* com técnicas convectivas, com destaque para estudos com remoção de IL-6 e TNF-α.[134,135,145-147] Entretanto, poucos e conflitantes dados existem envolvendo a remoção de citocinas por hemodiálise em pacientes com IRA relacionada à sepse e na população com covid-19. Ponce et al publicaram resultados de coorte de pacientes críticos com IRA relacionada à covid-19, de junho a agosto de 2020 para avaliar remoção de citocinas durante o SRA (HD intermitente vs. TVVC), tendo demonstrado menor remoção de citocinas (IL-2, IL-6, IL-8, IP-10 e TNF-α) com HD intermitente, se comparada à TVVC e comportamento de remoção transitória no primeiro método, se comparado ao último, que manteve a redução das citocinas pelas próximas 24 horas.[148]

Estudos evidenciaram redução da disfunção multiorgânica e de escores prognósticos como APACHE II e SAPS II, além de melhora de parâmetros hemodinâmicos e índices de oxigenação em populações com sepse, IRA e em quadros não relacionados a sepse. No entanto, esses filtros apresentam maior risco de perda de albumina e deve-se levar em consideração a possibilidade de remoção de citocinas antiinflamatórias.[134,135,145-147]

Considerando o pouco conhecimento acerca do comportamento da covid-19, o grande impacto em termos de morbimortalidade e custos de saúde, o incontestável papel da tempestade de citocinas desencadeada pelo vírus e, ainda, considerando que o desenvolvimento de IRA ocorre em grande proporção dos pacientes acometidos, sobretudo hospitalizados em UTI (20-40%)**,** com necessidade de SRA em grande parcela dessa população, associando-se à elevada mortalidade, justificou-se a elaboração de um estudo com objetivo de propor estratégias de SRA a fim de melhorar o prognóstico desses pacientes. Foi aventada a hipótese de que a indicação precoce do SRA, com o objetivo de impedir o BH positivo acumulado e remover

citocinas em pacientes graves com IRA relacionada à covid-19, admitidos em UTI e em ventilação mecânica, impactaria em melhores desfechos clínicos.

1.6 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

A pandemia pela covid-19 foi um evento novo, de magnitude e letalidade importantes, com escassez de dados na literatura mundial e nacional sobre a incidência da IRA, seus fatores de risco e impacto no prognóstico de pacientes com covid-19, assim como, uma vez diagnosticada a IRA, faz-se necessário propor estratégias de SRA que visem modificar a evolução desfavorável desses pacientes.

A hipótese do presente estudo é que a indicação precoce do SRA baseada no balanço hídrico cumulativo positivo e/ou diagnóstico da fase de tempestade de citocinas, em pacientes com diagnóstico de covid-19 admitidos em UTI, melhore seus desfechos clínicos, como mortalidade, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação e de internação em UTI.

2 OBJETIVOS

O presente estudo buscou avaliar o impacto do momento da indicação do SRA no prognóstico dos pacientes críticos com IRA grave na covid-19. O objetivo primário foi avaliar o impacto do SRA precoce em mortalidade intra-hospitalar e, como objetivos secundários, avaliaram-se mortalidade em até 60 dias, tempo em ventilação mecânica, tempo livre de ventilação mecânica, tempo de internação em terapia intensiva e controle metabólico.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO ESTUDADA

Foi realizado um estudo do tipo Ensaio Clínico Randomizado paralelo, uni-mascarado e unicêntrico, com pacientes adultos internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB) de março de 2020 a abril de 2021, com SRAG pelo SARS-CoV-2, de acordo com os critérios do Ministério da Saúde,[149] em ventilação mecânica, com diagnóstico de IRA conforme os critérios do KDIGO 2012 e com indicação de SRA, acompanhados pelo Grupo da IRA da Disciplina de Nefrologia do Departamento de Clínica Médica do HCFMB.

3.2 CÁLCULO DA AMOSTRA

Considerando-se um erro alfa de 5%, erro beta de 20%, poder estatístico do teste de 80% e detecção de diferença de mortalidade entre os grupos precoce e padrão de 20%,[103] o tamanho da amostra calculado foi de 48 pacientes em cada grupo. A magnitude de efeito foi baseada em estudo prévio que mostrou redução de mortalidade em 90 dias em 15,4% entre os grupos tratados com terapia dialítica precoce e tardia.[103]

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes de 18 anos ou mais, internados em leito de terapia intensiva, com SRAG por SARS-CoV-2 (confirmação diagnóstica de covid-19 pela técnica de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa ou sorologia), em ventilação mecânica e com IRA definida de acordo com os critérios de KDIGO 2012[80], que cumpriram os critérios de balanço hídrico (BH) acumulado ou tempestade de citocinas, conforme descrito a seguir. Foram considerados pacientes com BH positivo e acumulado[111,113-115] aqueles com tal valor superior a 3% do peso corporal estimado e tempestade de citocinas aqueles que apresentaram 12 horas ou mais de febre (temperatura axilar maior ou igual a 38ºC) ininterruptas. Foi considerado o peso corporal descrito na avaliação da equipe de Nutrição do HCFMB, conforme

documentado em aba específica no prontuário eletrônico. Foi adotada a faixa de BH positivo acumulado acima de 3% do peso corporal visando tornar a indicação de SRA mais precoce em relação aos valores de BH relacionados à piores desfechos clínicos, descritos na literatura pré-covid-19.[111,113-115]

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes transplantados renais, gestantes, com diagnóstico de Doença Renal Crônica (DRC) estágio V, seja em tratamento conservador ou dialítico (hemodiálise ou diálise peritoneal) e aqueles com indicação emergencial de SRA (hipercalemia, acidose metabólica e hipervolemia refratários ou uremia). Além disso, foram excluídos os casos nos quais os pacientes ou seus representantes legais não concordassem com a participação no estudo.

3.5 RANDOMIZAÇÃO

Quando no momento da indicação do SRA, os pacientes foram submetidos a um processo de randomização através do *web site* Randomization.com ⟨http://www.randomization.com⟩, realizado pela coordenadora médica e Nefrologista da equipe e alocados em 2 grupos:

a) **grupo indicação precoce:** indicação de SRA independentemente do estágio da IRA, baseado nos critérios anteriormente descritos de balanço hídrico e/ou tempestade de citocinas;
b) **grupo indicação padrão**: indicação de SRA quando identificada a presença de *gap* entre a demanda metabólica e a capacidade renal (teste de estresse à furosemida negativo, azotemia, acidose metabólica, hipercalemia ou hipervolemia sem critérios de urgência dialítica).

O estudo foi uni-mascarado (pacientes e seus responsáveis legais desconheciam a qual grupo de tratamento estavam sendo designados), com alocação dos pacientes entre os grupos de tratamento na proporção de 1:1.

O teste de estresse com Furosemida foi considerado negativo quando, sob pressão arterial média de 80mmHg ou mais, após 2 horas da administração da dose de Furosemida de 1 a 1,5mg/kg intravenosa, o paciente não apresentou resposta diurética de pelo menos 200ml de diurese.[109,150]

3.6 DESFECHOS

3.6.1 Desfecho primário

Foi avaliado como desfecho primário a mortalidade intra-hospitalar.

3.6.2 Desfechos secundários

Foram avaliados como desfechos secundários os tempos de ventilação mecânica, de internação hospitalar, de internação em UTI, mortalidade em 60 dias e controle metabólico. Desfechos secundários

3.7 MODALIDADES TERAPÊUTICAS DE SRA

A modalidade dialítica foi indicada de acordo com as condições clínicas e hemodinâmicas dos pacientes no momento da indicação do SRA.

Hemodiálise intermitente convencional (HDP): caracteriza-se por fluxos de sangue e de dialisato de 300 a 350 ml/min e 500 ml/h, respectivamente, e duração de 4horas, com dose prescrita de Kt/V de 1,3 por sessão de diálise.[74] Nessa modalidade terapêutica foi realizada anticoagulação com heparina não fracionada (descrita em protocolo do estudo).

Hemodiálise intermitente prolongada (HDP): caracteriza-se por fluxos de sangue e de dialisato de 200 ml/min e 300 ml/h, respectivamente, e duração de 6 a 12 horas, com dose prescrita de Kt/V de 1,3 por sessão de diálise.[74] Nessa modalidade terapêutica foi realizada anticoagulação com heparina não fracionada (descrita em protocolo do estudo).

Hemodiálise contínua (TVVC): definida como um tratamento contínuo, com duração de 24 horas ou mais, que utiliza fluxos de sangue e de dialisato, respectivamente, entre 100-150 ml/min e 1500-2500 ml/hora, respectivamente, com dose prescrita de 25 a 30ml/Kg/h por sessão.[100-103,151,152] Foi utilizado hemofiltro M100 e anticoagulação regional com citrato trissódico a 4%.

3.8 PROTOCOLO DO ESTUDO

Depois de diagnosticada a IRA associada à covid-19 e indicado o SRA do tipo intermitente ou TVVC, o cateter venoso central foi implantado para início do tratamento pela equipe do Grupo IRA.

Para a realização das sessões de HD convencional e HDP foram utilizadas máquinas de proporção (*Fresenius 4008*), com membrana de hemodiálise (capilar) de Polissulfona e alta permeabilidade (Coeficiente de ultrafiltração - KUf > 20 mmHg) de uso único. As HD convencionais (HDC) foram realizadas com fluxos de sangue e de dialisato de 300 a 350ml/min e 500ml/h, respectivamente, com duração de 4 horas. As hemodiálises prolongadas foram realizadas com fluxos de sangue e de dialisato de 200 e 300 ml/min, respectivamente, com duração de 6-8 horas. Durante as sessões, os pacientes foram anticoagulados com Heparina não fracionada na dose de 30 a 40 UI/kg em bolus seguido de manutenção de 15 a 20 UI/kg/hora nas demais horas de terapia. Em vigência de contraindicação à anticoagulação, o sistema de circulação extracorpórea foi lavado com 50 ml de Cloreto de Sódio a 0,9% a cada 30 minutos, durante o procedimento hemodialítico. Os ajustes das concentrações dos banhos de hemodiálise, isto é, as concentrações de bicarbonato (26-36 mEq/L), potássio (1,0-4,0 mEq/L), sódio (140-145 mEq/L) e cálcio (2,5 ou 3,5 mEq/L) foram ajustados a cada sessão de hemodiálise, conforme a necessidade individual e exames diários dos pacientes. A taxa de ultrafiltração (UF) não excedeu 500 ml/hora e a temperatura do banho foi mantida entre 35 e 35,5°C.

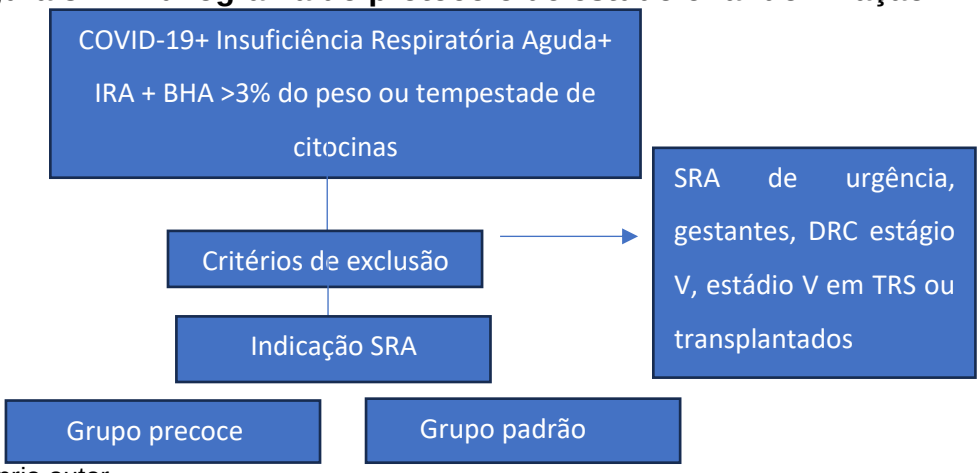
Para a realização das sessões de TVVC foram utilizadas máquinas específicas (*PRISMAFLEX OU DIAPAC*) e hemofiltro - M100). As TVVC foram realizadas com fluxos de sangue de 100 a 150 ml/min, sendo prescrita a dose de 25 ml/kg/h, com duração da sessão de pelo menos 24 horas. Durante as sessões, os pacientes foram anticoagulados regionalmente com citrato trissódico a 4%. Os ajustes das concentrações dos banhos de hemodiálise, isto é, as concentrações de bicarbonato (20-40 mEq/L), potássio (1,0-4,0 mEq/L) e sódio (135-145 mEq/L) foram ajustadas conforme a necessidade individual e exames dos pacientes. A taxa de ultrafiltração (UF) não excedeu 5 ml/kg/hora.

O protocolo de estudo foi composto por dados clínicos, laboratoriais, dialíticos e de avaliação das intercorrências dialíticas apresentadas pelo paciente durante o período de SRA.

Todas as sessões de hemodiálises intermitentes e contínuas foram realizadas por auxiliares de enfermagem da equipe da IRA, sob responsabilidade de enfermeira da diálise.

3.9 FLUXOGRAMA DO ESTUDO

Figura 3 — Fluxograma do protocolo de estudo e randomização



Fonte: Próprio autor.

Legenda: IRA: Injúria Renal Aguda; BHA: balanço hídrico acumulado; DRC: Doença Renal Crônica; TRS: Terapia Renal Substitutiva; SRA: Suporte Renal Artificial.

3.10 COLETA DE DADOS

Todos os dados foram coletados a partir dos registros eletrônicos (prontuário eletrônico do HCFMB, prontuário eletrônico de registro e acompanhamento de casos de IRA da equipe de Nefrologia do HCFMB e planilhas referentes aos controles de sessões de diálises e respectivas complicações, realizada pela equipe assistente da IRA do referido serviço).

Foram coletados dados epidemiológicos, demográficos e clínico-laboratoriais dos pacientes incluídos no estudo desde sua admissão, bem como registro dos intervalos de tempo relevantes no período da internação, dados referentes à assistência médica e dados referentes à terapia dialítica e suas eventuais complicações, conforme detalhado abaixo. Também foram coletados dados sobre inclusão dos pacientes em outros estudos clínicos concomitantes em curso no HCFMB.

Foram calculados como índices prognósticos para os pacientes o ATN-ISS (específico para IRA),[153] SOFA[154] e APACHE II.[155]

3.10.1 Dados epidemiológicos e clínicos iniciais

a) identificação: nome, registro no hospital, idade, sexo, etnia;

b) presença de comorbidades prévias: doenças cardiovasculares, pulmonares, hepáticas, sobrepeso, obesidade, Hipertensão Arterial Sistêmica, Doença Renal Crônica, Diabetes Mellitus, tabagismo (prévio ou atual), etilismo (prévio ou atual), dislipidemia, neoplasia maligna. A presença de comorbidades foi avaliada por meio do prontuário eletrônico, a partir da descrição da comorbidade nos antecedentes patológicos ou mediante medicações de uso contínuo prévias à internação compatíveis com tais diagnósticos;

c) datas relevantes durante a internação: data de intubação orotraqueal (IOT), de extubação (quando aplicável), de admissão em UTI, de alta da UTI (quando aplicável), de diagnóstico de IRA, data do início do SRA, do óbito, da alta hospitalar (quando aplicável), avaliação de sobrevida em 60 dias (quando aplicável e disponível);

d) intervalos de tempo relevantes: Intervalo entre internação e IOT, tempo de ventilação mecânica, tempo entre internação e diagnóstico de IRA, entre diagnóstico de IRA e indicação de SRA, entre internação e indicação de SRA, tempo em terapia intensiva, de hospitalização e tempo ente extubação (quando aplicável) e desfecho (alta ou óbito);

e) índices prognósticos: ATN-ISS, específico para IRA[153], SOFA[154] e APACHE II;[155]

f) Uso de medicações na internação: drogas vasoativas, bloqueio neuromuscular, antimicrobiano, diurético, inibidor da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueador do receptor de Angiotensina (BRA), Oseltamivir,

macrolídeo (Azitromicina ou Claritromicina), Cloroquina, Ivermectina, corticoesteroide, anticoagulação profilática e anticoagulação terapêutica;

g) Valores de troca pulmonar (expressas pela relação entre pressão arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio ofertada ao paciente) à admissão na UTI, ao diagnóstico de IRA e à indicação do SRA.

3.10.2 Parâmetros laboratoriais

a) Laboratoriais avaliados à admissão hospitalar:

- hemoglobina, leucócitos totais, linfócitos, plaquetometria, lactato arterial, proteína C reativa, urina tipo 1 (visando avaliação de hematúria, proteinúria), aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, creatinofosfoquinase, desidrogenase láctica, dímero D, tempo e atividade de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada, fibrinogênio, ferritina, amilase, lipase e troponina. Ainda, foram avaliados os achados de Tomografia Computadorizada de tórax, de acordo com acometimento percentual estimado em laudo de Radiologista.

b) Laboratorial avaliado quanto ao menor valor durante internação:

- fibrinogênio.

c) Laboratoriais avaliados em relação ao pico sérico atingido na internação:

- creatinofosfoquinase (CPK), desidrogenase láctica (DHL) dímero D, troponina, ferritina, tempo e atividade de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado, creatinina sérica.

d) Laboratoriais avaliados à indicação do SRA

- ureia, creatinina, potássio e bicarbonato séricos.

3.10.3 Dados da terapia dialítica

a) Número de sessões de diálise realizadas;

b) Tipo de modalidade de diálise indicada (intermitente ou contínua). Nos casos de necessidade de posterior transição de modalidade dialítica, por alterações do estado clínico do paciente ou questões de recursos, foi considerada, para fins de avaliação e análise no estudo, a primeira terapia dialítica indicada;
c) Sítio do primeiro cateter de diálise de curta permanência implantado para o SRA;
d) Anticoagulação utilizada durante os procedimentos hemodialíticos;
e) Avaliação de coagulação do sistema de diálise.

3.10.4 Dados de controle metabólico e volêmico durante o SRA

a) Exames Laboratoriais avaliados diariamente, durante todo o período de seguimento em SRA, para análise de controle metabólico:
   - ureia, creatinina, potássio e bicarbonato séricos;
b) Cálculos de doses de diálise ofertadas durante o SRA;
c) Avaliação da taxa de remoção de ureia durante o SRA (do inglês, URR);
d) Balanços nitrogenados durante o período de seguimento em SRA;
e) Balanço hídrico diário (sem considerar perdas insensíveis).

Todos os dados anteriormente descritos foram digitados e organizados em planilha eletrônica específica para o estudo, verificados possíveis erros de digitação e corrigidos.

3.11 CRITÉRIOS PARA SUSPENSÃO DO PROTOCOLO

O protocolo foi interrompido nas seguintes situações: (1) óbito, (2) quando diurese maior do que 1 ml/kg/h por mais de 24 h com uso de diurético ou > 0,5 ml/kg/h por mais 24h sem diurético, associado a *Clearance de creatinina* > 15 ml/min e BH < 500 ml ou < 1% do peso.[156]

3.12 ANÁLISES DOS DADOS

A partir do protocolo de estudo, os dados foram digitados em planilha eletrônica e verificados quanto a possíveis erros de digitação. Os dados foram analisados e interpretados por protocolo.

Os dados foram apresentados em números absolutos e respectivos percentuais para as variáveis categóricas, como média e desvio-padrão nas variáveis contínuas com distribuição normal e mediana, percentis 25 e 75 naquelas com distribuição não normal e sem homogeneidade de variância. Para testar a normalidade das variáveis contínuas foram utilizados, conforme indicação, os testes de *Shapiro-Wilk* ou *Kolmogorov–Smirnov* e, para avaliação de homogeneidade de variância, o teste de *Levene*.

Os resultados foram apresentados utilizando estatística descritiva da população estudada e foram estabelecidas como variáveis dependentes, mortalidade intra-hospitalar, mortalidade em 60 dias, tempo de ventilação mecânica, tempo livre de ventilação mecânica e tempo de internação em UTI. Foram utilizados o *Teste do Qui-Quadrado* ou Teste Exato de Fisher para avaliação da relação entre mortalidade e as variáveis categóricas e o *Teste t* student ou *Mann-Withney* (quando distribuição não normal e ausência de homogeneidade de variâncias) para avaliação de relação entre mortalidade e as variáveis contínuas.

Para avaliação de controle metabólico e volêmico foram realizadas avaliações de ureia, potássio, bicarbonato e de balanço hídrico acumulado após a terceira sessão de diálise, além de avaliação das médias (ou medianas) de ureia, potássio e bicarbonato durante o período de seguimento em SRA. Além disso, para os pacientes que iniciaram o SRA por modalidades intermitentes, foram avaliadas as médias de Kt/V obtidos e de URR. Não foi possível calcular dose de efluente nas terapias contínuas, por indisponibilidade de dados. Os balanços hídricos apresentados no presente estudo não consideraram as perdas insensíveis.

A análise multivariada foi realizada através da construção de modelo de regressão logística, com cálculos dos *Odds Ratio* (OR), sendo incluídas no modelo todas as variáveis independentes que mostraram associação com o desfecho com ≤0,20, bem como variáveis com relevância clínica ou de relevância para o presente estudo, após exclusão de variáveis inter-relacionadas, correlações e multicolinearidades. Para avaliar e comparar a adequação dos modelos de regressão logística, foram utilizados os testes de *Hosmer-Lemeshow, Cox-Snell R2* e *Nagelkerke*. Ao final do estudo foram construídas curvas de sobrevida hospitalar e em

UTI pelo método *Kaplan-Meyer* e a comparação entre os dois grupos foi realizada utilizando-se os testes de *Log rank, Breslow e Tarone- Ware*.

A regressão proporcional de Cox foi utilizada para avaliar sobrevida intra-hospitalar, com controle pelas variáveis utilizadas na construção dos modelos de regressão logística, conforme critérios anteriormente descritos.

Foi realizada uma análise de subgrupo para avaliar o impacto do momento de indicação de diálise em relação à mortalidade intra-hospitalar e mortalidade em até 60 dias.

Todos os testes foram realizados considerado o nível de significância de 5%.

Para todas as análises de dados foi utilizado o programa estatístico IBM SPSS *Statistics* 29.0.1.0. Os dados foram reportados conforme as recomendações do Enunciado CONSORT.[157]

4 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os princípios éticos básicos das diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, de acordo com a Resolução 466/2012,[158] foram seguidos neste estudo. O presente projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o número (CAAE 30614920.5.0000.5411, parecer 4.004.277) e foi registado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o número do UTN: U1111-1251-0203 e RBR-3rdhgm, conforme disposto, respectivamente, nos **Anexos A e B**.

Os pacientes, familiares ou responsáveis legais foram informados sobre o protocolo de pesquisa, conteúdo e relevância do estudo e a entrada deles foi realizada mediante a autorização/assinatura do termo de consentimento informado, apresentado no **Anexo C.**

5 RESULTADOS

De um total de 191 casos de IRA dialítica relacionadas à covid-19 acompanhados no HCFMB de março de 2020 a abril de 2021, 140 foram randomizados e desses, 116 foram avaliados na presente análise por protocolo. As 51 exclusões iniciais, do número total de casos de IRA dialítica, foram realizadas devido à necessidade temporária de cessação da randomização de casos, por inviabilidade de recursos humanos em vigência de alta demanda em períodos mais críticos da pandemia. No total, foram randomizados 140 pacientes, 69 para o grupo precoce e 71 para o padrão. Dos 69 alocados no precoce, 21 foram excluídos por indisponibilidade de equipamentos ou recursos humanos para realização da terapia e 1 evoluiu a óbito antes da intervenção, sendo analisados 47 indivíduos. Dos 71 alocados no grupo padrão, 2 evoluíram a óbito antes da intervenção, sendo analisados 69 pacientes, conforme diagrama de fluxo dos participantes da pesquisa (**figura 4**).

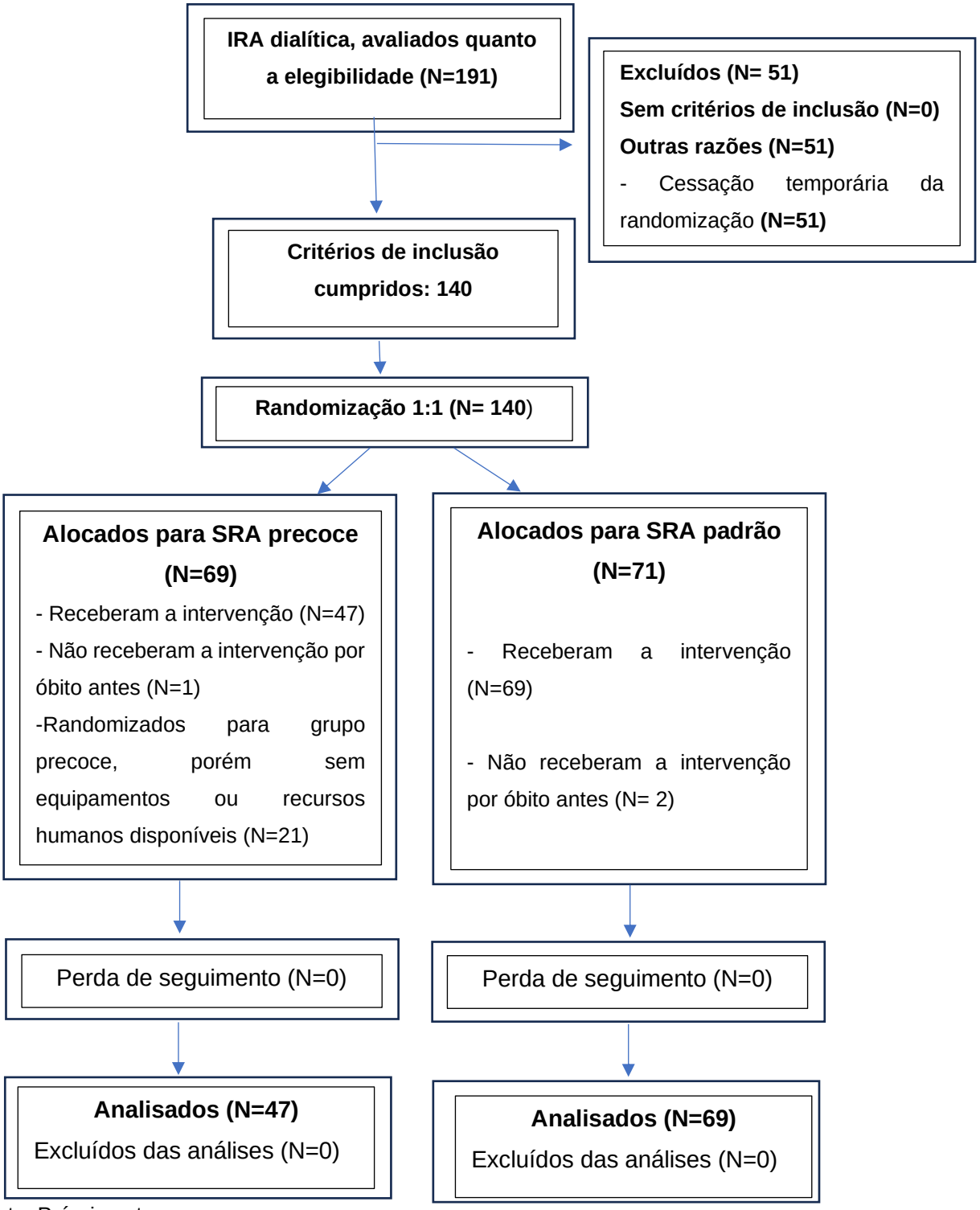
Observou-se predomínio de pacientes do sexo masculino no grupo de IRA dialítica, totalizando 74 indivíduos (63,8%), 100 pacientes de etnia branca (87%) e uma mediana de idade de 65 anos (54-72,75). A amostra foi composta por pacientes críticos, com 115 (99,1%) deles em leito de terapia intensiva (apenas um permaneceu em sala de emergência), 109 (94%) com necessidade de uso de aminas vasoativas (DVA) e 90 (77,6%) com uso de bloqueio neuromuscular (BNM).

Ainda referente à gravidade da população estudada, observou-se uma média de escore APACHE II de 19,97±6,84, mediana de SOFA de 9 (6-12) e, quanto às trocas pulmonares (PaO2/FiO2), expressas pela relação entre pressão parcial de oxigênio (PaO2) e fração inspirada de oxigênio (FiO2), 127(93,12-181) no dia do diagnóstico da IRA, 126(81-183,5) no dia da admissão em UTI e 155,9(121-192,75) no dia da indicação do SRA. Tempestade de citocinas foi frequente, sendo detectada em 63 indivíduos (54,3%) ao longo da internação.

A medianas de tempos de internação, de permanência em UTI, de VM e tempo entre internação e IOT foram em dias, respectivamente, 13,5 (8-23,75), 11 (6-21), 12 (6,25-19) e 1 (0-3).

O BHA entre admissão hospitalar e o dia de indicação de SRA (sem considerar perdas insensíveis) teve uma mediana de 1830 ml (700-3890ml) na população.

Figura 4 — Diagrama de fluxo de participantes



Fonte: Próprio autor.

As comorbidades mais frequentes foram HAS (69,6%), obesidade (51,3%), DM (40,9%), tabagismo (30,4%), dislipidemia (22,6%), DRC (18,1%), sobrepeso (17,4%) e histórico de etilismo (10,4%). A mediana de taxa de filtração glomerular estimada pelo CKD-EPI (TFGe) foi de 88,45ml/min/1,73m² (69,45-103,07) e, quando estratificados aqueles com TFGe abaixo de 60ml/min/1,73m², com as respectivas

subdivisões em estágios da DRC, a amostra foi composta principalmente de pacientes em estágio 3a, contabilizando 10 pacientes (9,8%).

Tabela 1 – Descrição clínico-laboratorial e demográfica da população estudada

Características clínico-demográficas	Pacientes (N=116)
Sexo masculino – nº (%)	74 (63,8)
Etnia branca – nº (%) #	100 (87)
Idade – anos	65 (54-72,75)
60-65	18(15,5)
65-70	17(14,7)
>70	39(33,6)
Comorbidades	
Hipertensão – nº (%) #	80 (69,6)
Diabetes– nº (%) #	47 (40,9)
Dislipidemia– nº (%) #	26 (22,6)
Tabagismo– nº (%) #	35 (30,4)
Etilismo– nº (%) #	12 (10,4)
Obesidade– nº (%) #	59 (51,3)
Sobrepeso– nº (%) #	20 (17,4)
Doença Renal Crônica– nº (%) #	19(18,1)
DRC estágios – nº (%)	
Estágio 3a	10 (9,8)
Estágio 3b	4 (3,9)
Estágio 4	4 (3,9)
TFGe (CKD-EPI- ml/min/1.73 m²) #	88,45 (69,45-103,07)
Creatinina sérica basal (mg/dl) #	0,9 (0,7-1,0)
Dados da internação	
Tempo internação – VM (dias)	1(0-3)
Tempo de hospitalização (dias)	13,5 (8-23,75)
Tempo em UTI (dias) #	11(6-21)
Tempo em ventilação mecânica (dias)	12(6,25-19)
Gravidade clínica	
Uso de aminas vasoativas – nº (%)	109 (94)
Bloqueio neuromuscular – nº (%)	90 (77,6)
Uso de corticosteroide – nº (%)	113(97,4)
Uso de antimicrobianos – nº (%)	115 (99,1)
Uso de IECA – nº (%) #	8 (7,0)
Uso de BRA – nº (%) #	11 (9,6)
Uso de diurético – nº (%)	99 (85,3)
Escore SOFA	9 (6-12)
Escore APACHE II	19,97 ± 6,84
Relação P/F no dia da IRA #	127 (93,12-181)
Relação P/F à admissão na UTI #	126(81-183,5)
Relação P/F à indicação do SRA #	155,9(121-192,75)
Tempestade de citocinas – nº (%) #	63 (54,3)
BH acumulado (ml) #	1830(700-3890)
Mortalidade hospitalar– nº (%)	100 (86,2)
Mortalidade em 60 dias – nº (%)	101(87,1)

Número (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3); nº= número;
BH: balanço hídrico; DRC: Doença Renal Crônica; TFG: Taxa de Filtração glomerular; UTI: Unidade de terapia intensiva; VM: Ventilação mecânica; BRA: Bloqueador do receptor de angiotensina; IECA:

inibidor da enzima conversora de angiotensina; P/F: relação entre Pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio (PaO2/ FiO2); IRA: Injúria Renal Aguda; SRA: Suporte Renal Artificial.
[#] Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: Etnia, hipertensão, Diabetes, Dislipidemia, tabagismo, etilismo, obesidade, sobrepeso, IECA, BRA, tempo de internação em UTI=115; Creatinina sérica basal, TFGe pelo CKD-EPI, DRC estágio, relação P/F no dia da IRA=102; DRC e BH acumulado=105; Relação P/F à admissão na UTI=85; Relação P/F à indicação do SRA=112; Tempestade de citocinas=114; demais variáveis=116.

As principais medicações usadas durante a internação foram os antimicrobianos (99,1%), corticosteroides (97,4%) e diuréticos (85,3%). Cerca de 7 a 10% da população fez uso de IECA ou BRA durante o curso da internação. Na **tabela 1** estão sumarizados os dados clínico-demográficos, características gerais da internação e gravidade da população estudada.

Tabela 2 – Características laboratoriais da população geral à admissão hospitalar

Características laboratoriais	**Pacientes (N=116)**
Hemoglobina (g/dl)	13,7(12,4-15)
Proteína C reativa (mg/dL)	18,95(7,52-26,93)
TGO (U/L) [#]	53(34-82,5)
TGP (U/L) [#]	40(25,75-60)
Hematúria – nº (%) [#]	50 (50)
Proteinúria – nº (%) [#]	75(73,5)
Lactato (mg/dl) [#]	1,65 (1,30-2,11)
Leucócitos (células/mm³) [#]	8500 (6100-13150)
Linfócitos (células /mm³) [#]	825 (612-1165)
Creatinofosfoquinase (U/L) [#]	1004,5 (370,75-2741)
D-dímero (ng/ml) [#]	11838 (5335-15862)
Desidrogenase láctica (U/L) [#]	785 (580-1315)
Ferritina sérica (ng/ml) – nº (%) [#]	
>1000	71 (75,5)
300-1000	20 (21,3)
TC de tórax (envolvimento %) – nº (%) [#]	
50-75%	36 (35,6)
25-50%	21 (20,8)
> 75%	15(14,9)

Número (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3); nº= número;
TC: Tomografia Computadorizada; [#] Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: D-dímero=88; Ferritina=94; Desidrogenase láctica=95; TGO e TGP=114; Hematúria e creatinofosfoquinase=100; TC de tórax=101; Proteinúria=102; demais variáveis=116.

Proteinúria e hematúria foram frequentes no grupo, com 75 (73,5%) e 50 (50%), respectivamente. Dentre os exames complementares considerados marcadores de gravidade na covid-19, pode-se citar medianas elevadas dos valores máximos atingidos durante a internação de CPK 1004,5 U/L (370,75-2741), dímero D 11.838ng/ml (5335-15.862), DHL 785 U/L (580-1315). A mediana de linfócitos foi de 825 células/mm³ (612-1165) e de lactato de 1,65mg/dl (1,30-2,11). Na categorização

de ferritina, conforme descrito na tabela 2, observou-se maior frequência na categoria de maiores valores, com 71 indivíduos (75,5%) com valores superiores a 1000ng/ml. Dos achados tomográficos típicos para covid-19, observou-se predominantemente acometimento de 50 a 75% do parênquima pulmonar (35,6%), seguido de acometimento entre 25 e 50% (20,8%). A **tabela 2** resume os principais achados laboratoriais e de imagem da população.

Em relação à IRA, a maioria dos casos foi de IRA KDIGO 3 (40%), seguido de DRC com IRA sobreposta (20,9%) e KDIGO 2 (14,8%), com mediana do escore de gravidade específico da IRA, ATN-ISS, de 0,78(0,71-0,87). Os intervalos entre internação hospitalar e diagnóstico de IRA, internação e início de diálise e entre diagnóstico de IRA e diálise foram, em dias, respectivamente, 3(1-6), 5(3-8) e 1 (1-3). As medianas de creatinina máxima e de ureia no dia da indicação do SRA foram, respectivamente, 4,6mg/dl (3,3-6,27) e 139 mg/dl (108,5-195).

Quanto às indicações de SRA, 69 pacientes (59,5%) tiveram indicação padrão, sendo principalmente por detecção de desbalanço entre capacidade renal e demanda metabólica ou volêmica, com 91,3% desse grupo em tal situação. Os demais 47 pacientes (40,5%) tiveram indicação precoce, com 88,1% cumprindo critério de tempestade de citocinas e 40,5% por BHA superior a 3% do peso estimado. A tabela 3 descreve os dados referentes à IRA, indicação de diálise e dados do SRA.

A população geral apresentou controle metabólico satisfatório após três sessões de diálise, conforme observado pelas médias de ureia e bicarbonato e mediana de potássio, expressos na **tabela 4**. Além disso, a população dialisada inicialmente por modalidade intermitente apresentou uma média de Kt/V obtido durante todo o seguimento de SRA de 1,17±0,33.

A mortalidade hospitalar foi de 86,2% e dos 16 pacientes que sobreviveram à internação, 15 permaneceram vivos por pelo menos 60 dias, com uma mortalidade acumulada de 101 pacientes (87,1%), conforme dados da **tabela 1**.

Os grupos indicação precoce e padrão foram semelhantes em sexo, etnia, maioria das comorbidades e das medicações usadas na internação, bem como em gravidade clínica (uso de DVA, BNM, antimicrobiano, escores de gravidade, trocas pulmonares), proteinúria, hematúria e marcadores laboratoriais de gravidade (CPK, dímero D, ferritina sérica, acometimento pulmonar estimado pela tomografia de tórax). Foram semelhantes também nos tempos de hospitalização, tempo livre de VM e tempo entre diagnóstico de IRA e início do SRA.

Tabela 3 – Características e gravidade da IRA e dados do SRA da população geral

Características e gravidade da IRA	**Pacientes (N=116)**
Tempo entre internação e IRA (dias)	3(1-6)
Escore ATN-ISS	0,78 (0,71-0,87)
Estágio IRA #	
KDIGO 1– nº (%)	15 (13)
KDIGO 2 – nº (%)	17 (14,8)
KDIGO 3 – nº (%)	46(40)
DRC+ IRA sobreposta – nº (%)	24(20,9)
Creatinina sérica máxima (mg/dl)	4,6 (3,3-6,27)
Dados à indicação de SRA	
Ureia ao SRA (mg/dl)	139(108,5-195)
Creatinina ao SRA (mg/dl) #	3(1,75-4,55)
Potássio ao SRA (mEq/L) #	4,95(4,43-5,4)
Bicarbonato ao SRA (mEq/L) #	22,76±5,32
Dados de diálise	
Tempo entre IRA e diálise (dias) #	1(1-3)
Tempo entre internação e diálise (dias)	5(3-8)
Nº de sessões de diálise	5 (3-9,75)
Sítio do cateter venoso #	
Veia jugular interna direita	30 (26,1)
Veia femoral direita	49 (42,6)
Coagulação do sistema– nº (%) #	36 (33)
Modalidade de diálise	
Intermitente – nº (%)	83(71,6)
Contínua– nº (%)	33(28,4)
Dados indicação de diálise	
Indicação precoce	47(40,5)
Indicação precoce**	
Tempestade de citocinas– nº (%)	37 (88,1)
Balanço hídrico acumulado– nº (%)	17(40,5)
BH % peso estimado #	2,27% (0,49-5,17)
BH por categorias– nº (%) #	
<3%	26(61,9)
3-5%	5(11,9)
5-10%	6(14,3)
>10%	10(11,9)
Indicação padrão	69 (59,5)
Indicação padrão– nº (%) **	
Gap demanda *vs.* capacidade– nº (%)	63 (91,3)
Urgência– nº (%)	4 (5,9)
Anticoagulação na diálise– nº (%) #	
Heparina± Cloreto de sódio 0,9%	56 (50,5)
Citrato± Cloreto de sódio 0,9%	34(30,6)
Cloreto de sódio 0,9% isoladamente	21 (18,9)

Número (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3); nº=número;

** Percentual dentro do grupo indicação de diálise. ATN-ISS: Escore de gravidade de Necrose Tubular Aguda; IRA: Injúria Renal Aguda; SRA: Suporte Renal Artificial; DRC: Doença Renal Crônica; Kt/V: fórmula utilizada para avaliação de adequação e dose de diálise; URR: taxa de redução de ureia, do inglês *Urea reduction ratio.*

Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: KDIGO pré SRA=115; coagulação do sistema=109; anticoagulação na diálise=111; Estágio IRA, média bicarbonato, tempo entre IRA e diálise, sítio do cateter venoso=115; bicarbonato à indicação SRA=110; potássio à indicação SRA=112; creatinina à indicação SRA=113; Kt/V=51; URR=46; Balanço nitrogenado=74; média BH D3 de SRA=58; BH por categorias e BH % peso estimado=42; ureia D3 de SRA e potássio D3 de SRA=74; bicarbonato D3 de SRA=73; demais variáveis=116.

Tabela 4 – Controle metabólico da população geral durante o SRA

Controle metabólico SRA	Pacientes (N=116)
Ureia D3 de SRA (mg/dl)	117,04±50,54
Potássio D3 de SRA (mEq/L)	4,5 (4,1-5,1)
Bicarbonato D3 de SRA (mEq/L)	23,04±4,05
Média BH D3 de SRA (ml)	-318,07± 2271,22
Mediana de ureia SRA (mg/dl)	150,6 (117,05-177,59)
Mediana creatinina SRA (mg/dl)	3,06(2,27-4,17)
Mediana bicarbonato SRA (mEq/L) #	22,55(20,43-24,30)
Mediana potássio SRA (mEq/L)	4,8(4,49-5,21)
Média Kt/V #	1,17±0,33
Média URR #	0,64±0,081
Média balanço nitrogenado #	-2,70 (-3,10; - 2,35)

Número (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3); nº=número;
Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: média bicarbonato=115; Kt/V=51; URR=46; Balanço nitrogenado=74; média BH D3 de SRA=58; ureia D3 de SRA e potássio D3 de SRA=74; bicarbonato D3 de SRA=73; demais variáveis=116.

No que tange aos dados relacionados ao SRA, não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos no número de sessões de diálise, sítio de cateter venoso, coagulação do sistema de diálise, bem como em Kt/V atingido e média de URR, conforme descrito nas **tabelas 5**, **7 e 8**. Não houve diferença de mortalidade intra-hospitalar e mortalidade em 60 dias entre os grupos precoce e padrão. Os grupos foram diferentes em alguns aspectos, abaixo descritos.

O grupo de indicação precoce foi composto por pacientes mais jovens (57,55 anos ±14,07 *vs.* 65,72±13,20, p=0,002), com maior TFGe basal (96,6ml/min/1,73m², 81,8-111 *vs.* 85ml/min/1,73m², 59,2-97,1, p=0.002), menores picos de ureia no dia da indicação da diálise (117mg/dl, 106-158 *vs.* 175 mg/dl, 113,5-218, p<0,001) em relação ao padrão. Por sua vez, o grupo padrão conteve maior proporção de pacientes com HAS (79,4% *vs.* 55,3%, p=0,006), dislipidemia (30,9% *vs.* 10,6%, p=0,011) e DRC (26,7% *vs.* 6,7%, p=0,008).

O grupo precoce teve mais tempestade de citocinas (83% *vs.* 35,8%, p<0,001), maiores tempos de VM (18,61 dias ±18,54 *vs.* 13,17±10,46, p=0,046) e de permanência em UTI (20,10±19,84 *vs.* 12,80±11,25, p=0,014).

O tempo entre internação e desenvolvimento de IRA e, por consequência, tempo entre internação e SRA foi maior no grupo precoce em relação ao padrão, respectivamente, 5,23±4,97 *vs.* 3,49±4,18 dias, p=0,044 e 7,72±5,58 *vs.* 5,20±4,62 dias, p=0,009, porém esse último sem diferença estatisticamente significante.

Tabela 5 – Características clínico-demográficas por grupo indicação de SRA precoce *vs.* padrão

(continua)

Clínico-demográficas	Precoce (N=47)	Padrão (N=69)	p-valor
Idade – anos	57,55±14,07	65,72±13,20	**0,002*²**
Idade – faixas etárias			**0,015***
<60 anos	23(48,9)	19(27,5)	
60-65	8(17)	10(14,5)	
65-70	8(17)	9(13)	
>70anos	8(17)	31(44,9)	
Sexo masculino – nº (%)	30 (63,8)	44(63,8)	0,99*
Etnia branca– nº (%) #	38(80,9)	62(91,2)	0,11*
Comorbidades			
Hipertensão– nº (%) #	26(55,3)	54(79,4)	**0,006***
Diabetes – nº (%) #	16(34)	31(45,6)	0,22*
Dislipidemia– nº (%) #	5(10,6)	21(30,9)	**0,011***
Tabagismo– nº (%) #	12(25,5)	23(33,8)	0,34*
Etilismo– nº (%) #	5(10,6)	7(10,3)	1,0**
Obesidade– nº (%) #	24(51,1)	35(51,5)	0,97*
Sobrepeso– nº (%) #	9(19,1)	11(16,2)	0,68*
Creatinina basal (mg/dl)	0,9 (0,6-1,0)	0,9(0,7-1,1)	**0,024*¹**
TFGe (ml/min/1.73 m²) #	96,6(81,8-111)	85(59,2-97,1)	**0,002*¹**
DRC – nº (%)	3(6,7)	16(26,7)	**0,008***
Estadiamento DRC #			**0,034****
3 a	3(6,7)	7(12,3)	
3 b	0(0)	4(7)	
4	0(0)	4(7)	
TFGe >60ml/min/1,73m²– nº (%) #	42(93,3)	42(73,7)	**0,034****
Dados da internação			
Tempo de ventilação mecânica (dias)	18,61±18,54	13,17±10,46	**0,046*²**
Tempo livre de VM (dias)	25,22±23,07	23,00±29,50	0,48*¹
Tempo de UTI (dias) #	20,10±19,84	12,80±11,25	**0,014*²**
Tempo de hospitalização (dias)	24,17±22,24	17,07±19,52	0,072*²
Gravidade clínica			
Aminas vasoativas–nº (%)	44 (93,6)	65(94,2)	1,0**
Bloqueio neuromuscular – nº (%)	38(80,9)	52(75,4)	0,48*
Corticoesteroide– nº (%)	44(93,6)	69(100)	0,06**
Antimicrobiano– nº (%)	47 (100)	68(98,6)	1,0**
Uso de diurético– nº (%)	41(87,2)	58(84,1)	0,64*
Uso de IECA–nº (%) #	3(6,4)	5(7,4)	1,0**
Uso de BRA– nº (%) #	6 (12,8)	5 (7,4)	0,35**
BH acumulado(ml) #	1865 (469,75-4310)	1830 (785-3470)	0,34*²

Tabela 5 – Características clínico-demográficas por grupo indicação de SRA precoce *vs.* padrão

(continuação)

Clínico-demográficas	Precoce (N=47)	Padrão (N=69)	p-valor
Escore SOFA	8,74±3,50	8,56±3,88	0,8*²
SOFA categórico			0,12*
SOFA <5	6 (12,8)	17 (24,6)	
SOFA ≥ 5	41 (87,2)	52 (75,4)	
Escore APACHE II	19,12±6,65	20,55±6,95	0,27*²
P/F no dia da IRA #	147,87±59,47	135,0±66,21	0,31*²
P/F à admissão na UTI #	129,12±61,01	139,73±63,38	0,44*²
P/F à indicação do SRA #	158,81±48,26	166,65±92,32	0,60*²
Tempestade de citocinas– nº (%)	39(83)	24(35,8)	**<0,001***
Mortalidade hospitalar– nº (%)	38(80,9)	62(89,9)	0,17 *
Mortalidade em 60 dias– nº (%)	38(80,9)	63(91,3)	0,10*

Número total (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3). Nº=número.
* Teste Qui-Quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher; *¹ Teste de Mann-Whitney; *² Test t de *student.* TFGe: Taxa de Filtração Glomerular Estimada; DRC: Doença Renal Crônica; VM: Ventilação Mecânica; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; IECA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina; BRA: Bloqueador do Receptor de Angiotensina; BH: Balanço hídrico; Relação P/F: Relação pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de Oxigênio; IRA: Injúria Renal Aguda; SRA: Suporte Renal Artificial. #Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: Etnia, hipertensão, Diabetes, dislipidemia, tabagismo, etilismo, obesidade, sobrepeso, tempo de internação em UTI, uso de IECA, uso de BRA=115; Relação P/F à indicação de SRA=112; BH acumulado=105; Relação P/F na IRA e estadiamento DRC =102; Relação P/F à admissão na UTI=85; TFGe=45 para grupo precoce e 57 para grupo padrão; demais variáveis=116.

O grupo precoce teve o início de SRA em estágios menos avançados de IRA, com predomínio de IRA KDIGO 1 (26,1%) e 2 (26,1%), enquanto no padrão predominaram os casos de KDIGO 3 (50,7%), com diferença estatisticamente significante (p-valor <0,001), conforme descrito na **tabela 7**. Não houve diferença entre os grupos em relação ao intervalo, em dias, entre diagnóstico de IRA e início do SRA (1, 0-3 dias vs. 1,1-3 dias, p-valor 0,95).

Os grupos momento de indicação de SRA foram semelhantes nos achados laboratoriais e tomográficos, conforme apresentado na **tabela 6**, porém o teste de Mann- Whitney mostrou diferença entre eles nos valores de troponina e leucócitos totais, representados respectivamente por U=639,5; p=0,01 e U=1162,5, p=0,01, além

de diferenças em creatinina basal, TFGe e ureia no dia da indicação de SRA, representados respectivamente por U=949,5; p=0,024; U=822; p=0,002 e U=1034; p<0,001,conforme dados das **tabelas 5 e 7**.

As **tabelas 7 e 8** mostram dados referentes às características da IRA, SRA e controle metabólico estratificados por grupo indicação de SRA. Não houve diferença de BHA entre os grupos precoce e padrão, respectivamente, 1865ml (469,5-4310) vs. 1830ml (785-3470), p=0,34. Em termos percentuais, a mediana de BHA do grupo precoce foi de 2,27% (0,49-5,17).

Tabela 6- Exames complementares por grupo indicação de SRA precoce *vs.* padrão

Dados laboratoriais	Precoce (N=47)	Padrão (N=69)	p-valor
Hemoglobina (g/dl)	13,9 (12,7-15)	13,7(12,1-15,15)	**0,53*¹**
Proteína C reativa (mg/dL)	16,74±12,22	18,92±11,63	**0,33*²**
TGO (U/L) #	52(34-81)	55(33-85)	**0,95*¹**
TGP (U/L) #	47(24-68)	39(26-58)	**0,58*¹**
Troponina (ng/L) #	83,64 (23,37-272,5)	276,30 (56,07-1065)	**0,01*¹**
Leucócitos (células/mm³)	7800(5600-10300)	10200 (6400-16000)	**0,01*¹**
TGO (U/L) #	62,95±35,53	208,04±602,96	0,10*²
Plaquetas /mm³	188936 ± 50297	221115 ± 94471	**0,035*²**
CPK máxima (U/L) #	2996,42±7429,35	2386,74 ±4547,45	0,61*²
Pico Dímero D (ng/ml) #	12299,60±6191,99	10937,56±12201,32	0,53*²
Níveis de ferritina (ng/ml) #			0,34**
>1000 – nº (%)	33(76,7)	38(74,5)	
300-1000– nº (%)	10(23,3)	10(19,6)	
Hematúria– nº (%) #	17(44,7)	33(53,2)	0,41*
Proteinúria– nº (%) #	27(69,2)	48(76,2)	0,43*
TC tórax (%) – nº (%) #			0,70**
25-50%	12(26,7)	9(16,1)	
50-75%	13(28,9)	23(41,1)	
>75 %	7(15,6)	8(14,3)	

Número total (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3). Nº= número.
* Teste Qui-Quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher; *¹ Teste de Mann-Whitney; *² Test t de *student.* TGO: Aspartato aminotransferase; CPK: Creatinofosfoquinase; TC tórax (%): Percentual de acometimento de parênquima pulmonar, estimado por Tomografia Computadorizada de tórax. # Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: Troponina e dímero D máximo=88; Ferritina= 94; Hematúria=100; TGO=114; Proteinúria=102; TC de tórax=101; CPK máxima= 100; demais variáveis=116.

O grupo padrão teve mais indicação de hemodiálise intermitente (84,1% vs. 53,2%, p<0,001), sendo a maior parte por desbalanço entre demanda clínica e capacidade renal (91,3%). Por sua vez, o grupo precoce foi mais dialisado por terapias contínuas (66,7% vs. 30,1%, p<0,001), com principal critério de indicação sendo a tempestade de citocinas (88,1%).

Tabela 7 –Características e gravidade clínica da IRA por grupo indicação de SRA precoce *vs*. padrão

Dados IRA e do SRA	Precoce (N=47)	Padrão (N=69)	p-valor
Tempo internação- IRA	5,23±4,97	3,49±4,18	**0,044*²**
Escore ATN-ISS	0,73±0,12	0,79±0,12	**0,016*²**
KDIGO pré-SRA			**<0,001***
DRC+ IRA	3(6,5)	21(30,4)	
KDIGO 1	12(26,1)	3(4,3)	
KDIGO 2	12 (26,1)	5(7,2)	
KDIGO 3	11(23,9)	35(50,7)	
Maior Cr sérica (mg/dl)	4,25±2,02	5,31±2,39	**0,014*²**
Ureia ao SRA (mg/dl)	117(106-158)	175(113,5-218)	**<0,001*¹**
Creatinina ao SRA (mg/dl) #	1,65 (1,3-3)	3,6(2,6-4,7)	**<0,001*²**
Bicarbonato ao SRA (mEq/L) #	24,89±5,09	21,29±5,0	**<0,001*²**
Potássio ao SRA (mEq/L) #	4,8(4,47-5,42)	5,0(4,4-5,4)	**0,36*²**
Dados de diálise			
Tempo internação - SRA	7,72±5,58	5,20±4,62	**0,009*²**
Tempo IRA- SRA #	1(0-3)	1(1-3)	0,95*¹
Nº de sessões de diálise	7,63±6,50	6,81±5,91	0,48*²
Coagulação do sistema– nº (%) #	18(41,9)	18(27,3)	0,11*
Sítio cateter venoso– nº (%) #			0,31*
Veia jugular direita– nº (%)	14(29,8)	16(23,5)	
Veia femoral direita– nº (%)	20(42,6)	29(42,6)	
Modalidade dialítica– nº (%)			**<0,001***
Intermitente –nº (%)	25 (53,2)	58(84,1)	
Contínua– nº (%)	22(46,8)	11(15,9)	
Anticoagulação diálise– nº (%)			**<0,001***
HNF ± SF0,9%– nº (%)	14(30,4)	42(64,6)	
Citrato± SF0,9%– nº (%)	22(47,8)	12(18,5)	
Apenas SF0,9%– nº (%)	10(21,7)	11(16,9)	

Número total (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3). Nº=número.
* Teste Qui-Quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher; *¹ Teste de Mann-Whitney; *² Test t de *student.* Cr: creatinina; IRA: Injúria Renal Aguda; SRA: Suporte Renal Artificial; ATN-ISS: Escore de gravidade de Necrose Tubular Aguda; DRC: Doença Renal Crônica; ureia, creatinina, bicarbonato, potássio ao SRA: valores séricos à indicação do SRA. SF0,9%: Cloreto de sódio a 0,9%; HNF: Heparina não fracionada. #Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: anticoagulação do sistema de diálise= 111; sítio do cateter, tempo IRA-SRA; potássio à indicação do SRA= 112; bicarbonato à indicação do SRA=110; creatinina à indicação do SRA= 113; coagulação do sistema=109; Indicação padrão=68; indicação precoce= 42; demais variáveis=116.Diálises contínuas=33, diálises intermitentes=83;

O grupo precoce apresentou menores valores séricos de ureia (117 mg/dl,106-158 *vs.* 175 mg/dl,113,5-218, p<0,001), creatinina (1,65 mg/dl, 1,3-3 *vs*. 3,6mg/dl, 2,6-4,7, p<0,001)) e maiores de bicarbonato (24,89±5,09 *vs.* 21,29±5, p<0,001) à indicação do SRA.

No que tange ao controle metabólico, observou-se melhor controle no grupo precoce, expresso pelos valores de ureia, potássio e bicarbonato após 3 sessões de diálise e pelas médias de tais exames durante todo o período de seguimento, com diferença estatisticamente significante, porém não houve diferença nas médias de Kt/V e URR entre os grupos, bem como no BH, conforme **tabela 8**.

Tabela 8 –Controle metabólico e volêmico durante o SRA por grupo indicação precoce *vs.* padrão

Controle metabólico	Indicação precoce (N=47)	Indicação padrão (N=69)	p-valor
Ureia D3 de SRA (mg/dl) #	103,82±42,45	128,27±54,55	**0,037*²**
Potássio D3 de SRA (mEq/L) #	4,4 (4-4,8)	4,8 (4,2-5,4)	**0,01*¹**
Bicarbonato D3 de SRA (mEq/L) #	24,94±4,28	21,47±3,12	**<0,001*²**
Média BH D3 de SRA (ml)#	-735,05±2578	-2,18±1991,26	0,22*²
Mediana ureia SRA (mg/dl)	151,85(117,5-175,25)	148,66(115,57-178,3)	**<0,001*¹**
Média creatinina SRA (mg/dl)	2,45±1,05	3,78±1,51	**<0,001*²**
Média bicarbonato SRA (mEq/L) #	24,21±3,52	21,44±3,28	**<0,001*²**
Média potássio SRA (mEq/L)	4,66±0,48	5,01±0,58	**0,001*²**
Média Kt/V #	1,19±0,33	1,16±0,34	0,77*²
Média URR #	0,65±0,076	0,63±0,084	0,43*²
Média BN #	-2,79±0,65	-2,76±0,61	0,83*²

Número total (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3). Nº=número.
* Teste Qui-Quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher; *¹ Teste de Mann-Whitney; *² Test t de *student.* SRA: Suporte Renal Artificial; BN: Balanço nitrogenado. Kt/V: fórmula utilizada para avaliação de adequação e dose de diálise; URR: taxa de redução de ureia, do inglês *Urea reduction ratio.*
Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: média de Bicarbonato durante SRA= 115; Média Kt/V=51; Média URR=46; bicarbonato D3 de SRA=73; Média BN, ureia D3 de SRA, potássio D3 de SRA=74; BH D3 de SRA=58; demais variáveis=116.

No que tange à modalidade dialítica, 83 indivíduos foram submetidos à terapia intermitente como primeiro método e 33 à contínua. A **tabela 9** resume os principais dados clínico-demográficos estratificados por grupo modalidade dialítica.

Os grupos modalidade dialítica foram semelhantes em características clínico-demográficas, maioria das comorbidades, gravidade clínica (escores de gravidade, trocas pulmonares, marcadores laboratoriais e exames complementares), uso de medicações na internação, tempos avaliados no período (hospitalização, permanência em UTI, internação-IRA, IRA-SRA, internação-SRA), estágios da IRA pela classificação do KDIGO pré-indicação de SRA, sítio do cateter venoso, coagulação do sistema, número de sessões de diálise, bem como em todas as mortalidades avaliadas, conforme dados disponíveis nas **tabelas 9 a 12**.

Tabela 9– Características clínico-demográficas por modalidade dialítica

Clínico-demográficas	Intermitente (N=83)	Contínua (N=33)	p-valor
Idade – anos	65,89±11,70	53,66±15,88	**<0,001*²**
Idade – faixas etárias			**0,006***
<60 anos	22 (26,5)	20 (60,6)	
60-65	14 (16,9)	4 (12,1)	
65-70	15(18,1)	2(6,1)	
>70anos	32 (38,6)	7(21,2)	
Sexo masculino– nº (%)	50(60,2)	24(72,7)	0,21 *
Etnia branca– nº (%) #	71(86,6)	29(87,9)	1,0 **
Comorbidades			
Hipertensão– nº (%) #	63(75,9)	17(53,1)	**0,017***
Dislipidemia– nº (%) #	23(27,7)	3(9,4)	**0,035***
Diabetes– nº (%) #	36(43,4)	11(34,4)	0,38*
Obesidade– nº (%) #	38(46,3)	21(63,6)	0,093*
Sobrepeso–nº (%) #	13(15,9)	7(21,2)	0,49*
DRC–nº (%) #	16(21,6)	3(9,7)	0,17*
Estágio DRC#			
Estágio 3a–nº (%)	7(9,9)	3(9,7)	0,38**
Estágio 3b–nº (%)	4(5,6)	0(0)	
Estágio 4–nº (%)	4(5,6)	0(0)	
TFGe (ml/min/1.73 m²)	81,36 ±25,08	94,90 ±23,99	**0,013*²**
Tempo Internação (dias)	21,28 23,72	16,57± 10,31	0,27*²
Tempo em UTI (dias)	16,51±17,44	14,0±10,15	0,44*²
Tempo VM (dias)	16,03±16,13	13,72±9,05	0,44*²
Tempo internação– VM (dias)	1,69±2,57	2,30±2,82	0,27*²

Número total (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3). Nº=número.
* Teste Qui-Quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher; *¹ Teste de Mann-Whitney; *² Test t *student.* DRC: Doença Renal Crônica; TFGe: Taxa de Filtração Glomerular Estimada pelo CKD-EPI; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; VM: Ventilação Mecânica; tempo internação– VM: tempo ente internação e VM. #Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: Etnia, hipertensão, diabetes, dislipidemia, obesidade, sobrepeso=115; DRC =105; TFGe, estágio DRC =102; tempo em UTI=115; tempo livre de VM=17; demais=116.

O grupo dialisado por terapias intermitentes teve maior média de idade 65,89 ±11,70 *vs.* 53,66 ±15,88 anos, p<0,001), mais hipertensos (75,9% *vs.* 53,1%, p=0,017), dislipidêmicos (27,7% *vs.* 9,4%, p=0,035), além de menor TFGe basal (81,36±25,08 *vs.* 94,90 ±23,99 ml/min/1,73m², p=0,013). Além disso, o grupo intermitente foi mais exposto ao uso de corticoesteroide (100% *vs*. 90,9%, p=0,022) enquanto a presença de tempestade de citocinas foi maior no grupo dialisado por terapias contínuas (69,7% *vs.* 49,4%, p=0,048).

Tabela 10– Gravidade clínica por modalidade dialítica

Gravidade clínica	Intermitente (N=83)	Contínua (N=33)	p-valor
Escore APACHE II	20,57±6,67	18,45±7,10	0,13*²
Escore SOFA	8,62±3,80	8,66±3,56	0,95*²
SOFA categórico			0,81*
SOFA <5	16(19,3)	7(21,2)	
SOFA ≥5	67(80,7)	26(78,8)	
Corticoesteroide– nº (%)	83 (100)	30(90,9)	**0,022****
Uso de IECA– nº (%) #	7(8,5)	1(3)	0,44 **
Uso de BRA– nº (%) #	6(7,3)	5 (15,2)	0,29**
Uso de diurético– nº (%)	70(84,3)	29(87,9)	0,78**
Anticoagulação terapêutica– nº (%)	24(28,9)	15(45,5)	0,09*
Tempestade citocinas– nº (%) #	40(49,4)	23(69,7)	**0,048***
Mortalidade– nº (%)	70(84,3)	30(90,9)	0,55**
Mortalidade em 60 dias– nº (%)	71(85,5)	30(90,9)	0,55**

Número total (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3); Nº=número.
* Teste Qui-Quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher; *¹ Teste de Mann-Whitney; *² Test t de *student.* IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: Bloqueador do receptor de angiotensina. #Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: tempestade=114; Uso de BRA e IECA=115; demais=116.

Tabela 11– Exames complementares por modalidade dialítica

Dados laboratoriais	Intermitente (N=83)	Contínua (N=33)	p-valor
Hemoglobina sérica (g/dl)	13,45±2,06	14,36±2,18	**0,039*²**
Proteína C reativa (mg/dl)	18,11 ±12,07	17,85±11,55	0,91*²
Níveis de ferritina (ng/ml) #	17(25,8)	3(10,7)	0,096**
300-1000 – nº (%)	48 (72,7)	23(82,1)	
>1000 – nº (%)			
Pico de CPK (U/L) #	2056,82±4243,7	3888,03±8368,93	0,15*²
Pico de DHL (U/L) #	3557,41 ±8053,21	3434,7± 6518,44	0,94 *²
Dímero D máximo (ng/ml) #	12409,46± 11538,59	9817,13 ±5964,24	0,25*²
Proteinúria– nº (%) #	54(75)	21(70)	0,60*
Hematúria– nº (%) #	36(50,7)	14(48,3)	0,83*
TC de tórax #			0,14**
25-50%– nº (%)	13(17,8)	8(28,6)	
50-75%– nº (%)	27(37)	9(32,1)	
>75%– nº (%)	13(17,8)	2(7,1)	

Número total (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3). Nº=número.
* Teste Qui-Quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher; *¹ Teste de Mann-Whitney; *² Test t de *student.* CPK: Creatinofosfoquinase; DHL: Desidrogenase láctica. TC: tomografia computadorizada. #Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: pico de CPK=100; pico de DHL=95; Dímero-D máximo= 88; proteinúria=102; hematúria=100; TC de tórax=101; níveis de ferritina= 94; demais variáveis=116.

Tabela 12 – Características e gravidade da IRA e do SRA por modalidade dialítica

	Intermitente (N=83)	Contínua (N=33)	p-valor
Características IRA			
Tempo internação– IRA (dias)	3,93 ±4,78	4,84±4,03	0,34*²
Escore ATN-ISS	0,79±0,12	0,72±0,11	**0,02*²**
Ureia sérica ao SRA (mg/dl)	165,31±74,63	125,0±49,11	**0,005*²**
Creatinina ao SRA (mg/dl) #	3,2(2,02-4,67)	2,1(1,35-3,6)	**0,01*²**
Potássio ao SRA (mEq/L) #	5(4,6-5,6)	4,7(4,4-5,05)	**0,28*²**
Bicarbonato ao SRA (mEq/L) #	22,13±5,24	24,24±5,28	**0,056*²**
KDIGO pré-SRA– nº (%)			0,15**
KDIGO 1	7(8,5)	8(24,2)	
KDIGO 2	12(14,6)	5(15,2)	
KDIGO 3	36 (43,9)	10(30,3)	
DRC+ IRA	19(23,2)	5(15,2)	
Creatinina máxima (mg/dl)	5,22 ±2,36	4,01± 1,89	**0,01*²**
P/F na IRA	134,09± 60,24	154,28± 68,99	0,14*²
Dados de diálise			
Tempo IRA– SRA (dias)	2,14±2,78	2,06±2,64	0,88*²
Tempo Internação– SRA (dias)	6,04 ±5,43	6,66± 4,44	0,56*²
Relação P/F no SRA	165,18 ± 87,83	159,46 ±44,78	0,72*²
Indicação precoce– nº (%)	25 (30,1)	22 (66,7)	**<0,001***
Tempestade de citocinas– nº (%)	18(85,7)	19(90,5)	1,0**
BH acumulado– nº (%)	9 (42,9)	8(38,1)	0,75*
Indicação padrão– nº (%)	58(69,9)	11(33,3)	**<0,001***
Gap demanda vs. capacidade– nº (%)	52(89,7)	11(100)	0,65**
Urgência	4(6,9)	0(0)	1,0**
Número sessões HD	7,30± 6,33	6,75± 5,71	0,67*²
Anticoagulação diálise#			**<0,001***
HNF± SF0,9%– nº (%)	56(71,8)	0(0)	
Citrato ± SF0,9%– nº (%)	1(1,3)	33(100)	
Apenas SF0,9%– nº (%)	21(26,9)	0(0)	
Coagulação do sistema– nº (%)	23(29,5)	13(41,9)	0,21*
Sítio do cateter venoso– nº (%)			0,08*
Veia jugular interna direita– nº (%)	17(20,7)	13(39,4)	
Veia femoral direita– nº (%)	38(46,3)	11(33,3)	
Balanço hídrico acumulado	2315(402,5-4370)	1470 (1020-2600)	0,14*¹

Número total (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3). Nº=número.
* Teste Qui-Quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher; *¹ Teste de Mann-Whitney; *² Test t de *student.* IRA: Injúria Renal Aguda; ATN-ISS: Escore de gravidade de Necrose Tubular Aguda; SRA: Suporte Renal Artificial; DRC: Doença Renal Crônica.Ureia, potássio, creatinina, bicarbonato ao SRA: à indicação do SRA. Relação P/F: Relação pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de Oxigênio.

[#]Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: coagulação do sistema=109; creatinina ao SRA=113; potássio ao SRA= 112; bicarbonato ao SRA=110; anticoagulação sistema=111, KDIGO pré SRA, tempo em UTI=115; tempo livre VM=17; P/F na IRA =102; ureia D3 de SRA, potássio D3 de SRA=74; bicarbonato D3 de SRA=73; média BH D3 de SRA= 58; demais=116.

O grupo dialisado por método contínuo apresentou menores média de ureia (125,0±49,11 *vs.* 165,31±74,63mg/dl, p=0,005) e creatinina (2,1mg/dl, 1,35-3,6 *vs*. 3,2 mg/dl, 2,02-4,67, p=0,01) à indicação do SRA, além de menor pico de creatinina (4,01± 1,89 *vs.* 5,22 ±2,36mg/dl, p=0,01), conforme dados apresentados na **tabela 12**.

Em relação à avaliação da efetividade de diálise, observou-se melhor controle metabólico no grupo de diálise contínua, tanto pelas médias de ureia e bicarbonato durante todo o período de SRA, quanto pelo melhor controle metabólico e volêmico após três sessões de diálise, conforme dados da **tabela 13**. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes em controle de potássio sérico entre as modalidades dialíticas. Foram observadas piores médias de balanço nitrogenado nos pacientes sob terapia contínua.

Tabela 13 – Controle metabólico e volêmico durante o SRA por modalidade dialítica

Controle metabólico	Intermitente (N=83)	Contínua (N=33)	p-valor
Ureia D3 de SRA (mg/dl) [#]	129 (90,75-160)	76(62,75-102)	**<0,001*¹**
Potássio D3 de SRA (mEq/L) [#]	4,68±0,7	4,56±0,64	**0,48*²**
Bicarbonato D3 de SRA (mEq/L) [#]	21,82 ±3,18	25,54±4,54	**<0,001*²**
Média BH D3 de SRA (ml)	125,1±1874,8	-1302,8±2782,6	**0,025*²**
Média Ureia SRA (mg/dl)	165,51±51,69	122,83±29,09	**<0,001*²**
Média Creatinina SRA (mg/dl)	3,51±1,51	2,57±1,23	**0,002*²**
Média bicarbonato SRA (mEq/L)	21,66±3,27	24,83±3,55	**<0,001*²**
Média potássio SRA (mEq/L)	4,93±0,62	4,71±0,37	0,057*²
Média BN [#]	-2,67±0,5	-3,05±0,82	**0,021*²**

Número total (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3). Nº=número.
** Teste Exato de Fisher; *¹ Teste de Mann-Whitney; *² Test t de *student.* SRA: Suporte Renal Artificial; [#]Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: ureia D3 de SRA, potássio D3 de SRA=74; bicarbonato D3 de SRA=73; média BH D3 de SRA= 58; demais=116.

Em relação ao óbito nesta população, foi observada maior mortalidade nos pacientes mais velhos (63,44±14,01 *vs.* 56,00 ±13,21 anos, p=0,049), sem relação

entre comorbidades e mortalidade, porém maior frequência de não etilistas no grupo com evolução desfavorável intra-hospitalar (**tabela 14**).

Tabela 14– Características clínico-demográficas e dados da internação por desfecho mortalidade hospitalar

Clínico-demográfico	Óbito (N=100)	Não óbito (N=16)	p-valor
Idade– anos	63,44±14,01	56,00±13,21	**0,049*²**
Idade – faixas etárias			**0,035***
<60 anos	35(35)	7 (43,8)	
60-65	14 (14)	4(25)	
65-70	13 (13)	4 (25)	
>70anos	38(38)	1(6,3)	
Sexo masculino– nº (%)	64(86,5)	10(13,5)	0,90*
Sexo feminino– nº (%)	36(85,7)	13(14,3)	
Etnia branca– nº (%)	87(87)	13(13)	1,0**
Etnia não branca– nº (%)	13(86,7)	2(13,3)	
Comorbidades			
Hipertensão– nº (%) #	67(67,7)	13(81,3)	0,38**
Diabetes– nº (%) #	41(41,4)	6(37,5)	0,76*
Dislipidemia– nº (%) #	22(22,2)	4(25)	0,75**
Obesidade– nº (%) #	53(53,5)	6(37,5)	0,23*
Sobrepeso–nº (%) #	17(17,2)	3(18,8)	1,0**
DRC–nº (%) #	17(18,9)	2(13,3)	1,0**
Estadiamento DRC #			0,83**
3 a– nº (%)	9(10,3)	1(6,7)	
3 b– nº (%)	4(4,6)	0(0)	
4 nº – (%)	3(3,4)	1(6,7)	
TFGe (ml/min/1.73 m²) #	84,24±25,41	92,33±25,54	0,25*²
Etilismo–nº (%) #	8(8,1)	4(25)	0,063**
Dados da internação			
Tempo em VM (dias)	13,51±13,93	27,06±12,53	**<0,001*²**
Tempo em UTI (dias) #	13,03±13,86	32,87±15,98	**<0,001*²**
Tempo internação -IRA	4,22 ±4,78	4,06± 3,19	0,89*²
Tempo IRA- diálise (dias) #	1,89±2,47	3,5±3,81	**0,029*²**
Tempo internação-SRA (dias)	5,97±4,98	7,81±6,06	0,18*²
Tempo de hospitalização (dias)	12(8-19)	39(26,25-65,25)	**<0,001*¹**

Número total (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3); nº=número.
* Teste Qui-Quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher; *¹ Teste de Mann-Whitney; *² Test t de *student.* DRC: Doença Renal Crônica; TFGe: Taxa de Filtração Glomerular Estimada pelo CKD-EPI; VM: Ventilação Mecânica; UTI: Unidade de Terapia Intensiva; IRA: Injúria Renal Aguda; SRA: Suporte Renal Artificial.
#Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: Hipertensão, Diabetes, Dislipidemia, Obesidade, Sobrepeso, etilismo, etnia= 115; DRC=105; Estadiamento DRC e TFGe= 102; Tempo em UTI, tempo ente IRA e diálise= 115; demais variáveis= 116.

Observou-se maior mortalidade naqueles com menores tempos de VM (13,51±13.93 *vs.* 27,06±12,53 dias, p<0,001), internação em UTI (13,03±13,86 *vs.* 32,87±15,98 dias, p<0,001), menor número de sessões de diálise (6,37±5,58 *vs.* 12,00±7,38,p<0,001),menor tempo entre diagnóstico de IRA e diálise (1,89±2,47 *vs.*

3,5±3,81 dias, p=0,029), maiores escores prognósticos de APACHE II (20,72±6,52 *vs.* 15,31±7,14, p=0,003) e SOFA(9,07±3,56 *vs.* 5,93±3,66,p=0,001), bem como piores trocas pulmonares ao diagnóstico da IRA (135,39±60,82 *vs*. 178,18±72,83,p=0,028) e à indicação de SRA (156,76±61,14 *vs.* 214,84 ±147,64,p=0,01), conforme mostrado nas **tabelas 14 a 17**.

Tabela 15– Gravidade clínica e exames complementares por desfecho mortalidade hospitalar

Gravidade clínica	Óbito (N=100)	Não óbito (N=16)	p-valor
Escore APACHE II	20,72±6,52	15,31±7,14	**0,003*²**
Escore SOFA	9,07±3,56	5,93±3,66	**0,001*²**
SOFA categórico			0,086*²
SOFA <5	17 (73,9)	6 (26,1)	
SOFA ≥ 5	83 (89,2)	10 (10,8)	
BH acumulado #	1770 (520-3790)	2150(1285-7909)	0,55*²
Tempestade de citocinas	54 (54,5)	9 (60)	0,69*
Aminas vasoativas–nº (%)	95(95)	14(87,5)	0,24**
Uso de bloqueio neuromuscular–nº (%)	80(80)	10(62,5)	0,19**
Corticoesteroide –nº (%)	99(99)	14(87,5)	0,05**
Uso de IECA–nº (%) #	3(3)	5(33,3)	**<0,001****
Uso de BRA–nº (%) #	10(10)	1(6,7)	1,0**
Antimicrobianos–nº (%)	99(99)	16(100)	1,0**
Uso de diurético–nº (%)	85(85)	14(87,5)	1,0**
Anticoagulação terapêutica–nº (%)	36(36)	3(18,8)	0,17*
Tempestade de citocinas–nº (%)	54(54,5)	9(60)	0,69*
Hemoglobina (g/dl)	13,74 ±2,17	13,56 ±1,87	0,76*²
Proteína C reativa (mg/dl)	17,77±11,47	19,68±14,45	0,55*²
TGO (U/L)	56 (35-87)	42(32-62)	0,38*²
TGP (U/L)	40 (26-63)	40(24-59)	0,39*²
Lactato sérico (mmol/L)	1,72(1,35-2,19)	1,36(1,23-1,50)	0,075*²
Maior DHL (U/L) #	840(602-1619)	589(537,25-692,5)	0,12*²
Leucócitos (células/mm³)	9050(6300-13650)	7000(5525-10675)	0,17*²
Hematúria–nº (%) #	45(52,3)	5(35,7)	0,24*
Proteinúria–nº (%) #	66(75,9)	9(60)	0,21**
Ferritina sérica (ng/ml) #			0,84**
300-1000	16(20,3)	4(26,7)	
>1000	60(75,9)	11(73,3)	
TC de tórax – nº (%) #			0,89**
25-50% – nº (%)	17(19,8)	4(26,7)	
50-75% – nº (%)	30(34,9)	6(40)	
>75% – nº (%)	12(14)	3(20)	

Número total (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3). Nº= número.
*Teste Qui-Quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher; *¹ Teste de Mann-Whitney; *² Test t de *student.* IECA: Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina; BRA: Bloqueador do Receptor de Angiotensina; TC: Tomografia Computadorizada (percentual de acometimento pulmonar estimado pela tomografia).
#Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: TGO e TGP=114; hematúria=100; Proteinúria=102; Ferritina=94; TC de tórax=101; Uso de IECA e BRA= 115; BH acumulado=105; DHL máximo=95; demais variáveis=116.

O menor tempo de internação hospitalar mostrou relação com óbito no teste de Mann- Whitney, 12 (8-19) *vs.* 39 (26,25-65,25) dias; U=91,00, p<0,001. Observou-se ainda maior mortalidade naqueles em uso de corticoesteroide, com achado limítrofe estatisticamente (99% *vs.* 87,5%, p=0,05).

Não houve diferença de mortalidade entre sexos, etnia, comorbidades, uso de DVA, BNM, antimicrobianos, bem como marcadores laboratoriais e exames complementares de gravidade.

Não houve relação entre mortalidade intra-hospitalar (tabela 16) e mortalidade em 60 dias (dados não apresentados em tabela) e os valores séricos de ureia, potássio e bicarbonato à indicação de SRA.

Na avaliação de mortalidade em 60 dias (não descrita na tabela), a estratificação do escore de SOFA em ≥ 5, foi mais frequente no grupo de desfecho desfavorável, porém sem associação estatisticamente significante (90,3% *vs.* 73,9%, p=0,075).

Tabela 16– Características e gravidade da IRA por desfecho mortalidade hospitalar

Características IRA	**Óbito (N=100)**	**Não óbito (N=16)**	**p-valor**
Escore ATN-ISS	0,77±0,13	0,74±0,098	0,38*²
Ureia ao SRA (mg/dl)	153,72±71,81	154,62±64,15	0,96*²
Creatinina ao SRA (mg/dl)	3,29±1,96	3,48±2,32	0,77*²
Potássio ao SRA (mEq/L)	4,9(4,4-5,4)	5,1(4,72-5,37)	0,46*¹
Bicarbonato ao SRA (mEq/L)	22,75 ± 5,45	22,86± 4,44	0,95*²
KDIGO pré-SRA – nº (%)			0,81**
KDIGO 1	13(13)	2(13,3)	
KDIGO 2	15(15)	2(13,3)	
KDIGO 3	41(41)	5(33,3)	
DRC+ IRA	21(21)	3(20)	
Maior creatinina sérica (mg/dl)	4,90 ±2,25	4,71±2,65	0,76*²
Relação P/F no dia da IRA #	135,39±60,82	178,18±72,83	**0,028*²**

Número total (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3). Nº=número.
* Teste Qui-Quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher; *¹ Teste de Mann-Whitney; *² Test t de *student.* ATN-ISS: Escore de gravidade de Necrose Tubular Aguda; SRA: Suporte Renal Artificial; DRC: Doença Renal Crônica; IRA: Injúria Renal Aguda; Relação P/F: Relação pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de Oxigênio. Ureia, creatinina, potássio, bicarbonato ao SRA: valores à indicação do SRA.
# Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: KDIGO pré-SRA=115; troca na IRA=102; potássio ao SRA=112; bicarbonato ao SRA=110; creatinina ao SRA=113; demais variáveis=116.

Tabela 17– Dados da terapia dialítica por desfecho mortalidade hospitalar

Dados da diálise	Óbito (N=100)	Não óbito (N=16)	p-valor
P/F no dia do SRA [#]	156,76 ±61,14	214,84 ±147,64	**0,01*²**
Modalidade dialítica– nº (%) [¢]			0,55**
Contínua	30(90,4)	3(9,1)	
Intermitente	70(84,3)	13 (15,7)	
Indicação precoce– nº (%) [#]	38(38)	9(56,3)	0,17*
Tempestade de citocinas– nº (%)	30(88,2)	7(100)	1,0**
Balanço hídrico acumulado >3%– nº (%)	13(38,2)	4(57,1)	0,42**
Balanço hídrico precoce [#]			
BH total (ml)	3667,35±5735,33	5150,37±4084,19	0,49*²
BH percentual	4,46±7,94	6,03±5,15	0,60*²
BH % categorias [#]			0,26**
BH<3%	22(64,7)	4(50)	
BH 3-5%	5(4,7)	0(0)	
BH 5-10%	4(11,8)	2(25)	
BH>10%	3(8,8)	2(25)	
BH % categorias [#&]			0,17**
BH <3%	20(60,6)	6 (66,7)	
BH 3-5%	5(15,2)	0(0)	
BH 5-10%	3(9,1)	3(33,3)	
BH >10%	5(15,2)	0(0)	
Indicação padrão– nº (%) [#]	62(89,9)	7(43,8)	0,17*
Gap demanda *vs.* Capacidade – nº (%)	57(93,4)	6(85,7)	0,42**
Urgência – nº (%)	3 (4,9)	1 (14,3)	0,35**
Coagulação sistema– nº (%) [#]	32(33)	4(33,3)	1,0**
Número de sessões	6,37±5,58	12,00±7,38	**<0,001*²**
Anticoagulação da diálise [#]			0,74**
HNF ± SF0,9%– nº (%)	48(49,5)	8(57,1)	
Citrato ± SF0,9%– nº (%)	31(32)	3(21,4)	
Apenas SF0,9%– nº (%)	18(18,6)	3(21,4)	
Sítio do cateter venoso			0,33**
Veia jugular interna direita–nº (%)	23(23,2)	7(43,8)	
Veia femoral direita – nº (%)	44(44,4)	5(31,3)	

Número total (%); Média± desvio padrão; Mediana (quartil 1- quartil 3). Nº=número.

* Teste Qui-Quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher; *¹ Teste de Mann-Whitney; *² Test t de *student.*

[¢] Mortalidade avaliada estratificada por modalidade dialítica. [#&] Avaliação de mortalidade acumulada, estratificada por BH percentual no grupo precoce. Relação P/F: Relação pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de Oxigênio; SRA: Suporte Renal Artificial; BH: Balanço hídrico (sem descontar perdas insensíveis); HNF: Heparina não fracionada; SF0,9%: Cloreto de sódio a 0,9%. Kt/V: fórmula utilizada para avaliação de adequação e dose de diálise; URR: taxa de redução de ureia, do inglês *Urea reduction ratio.* [#]Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: Relação P/F no SRA =112; indicação precoce=41; BH precoce e BH % categorias= 42; Indicação padrão=68; coagulação sistema=109; anticoagulação do sistema de dialise=111; sítio do cateter=115; demais variáveis=116.

Finalmente, no que se refere às características e gravidade da IRA, estratificada por mortalidade, bem como dados referentes ao suporte dialítico, as **tabelas 16 e 17** resumem os principais achados. Não foram observadas diferenças de mortalidade entre os diferentes estágios de IRA, entre os diversos estratos de BHA (percentuais) no grupo precoce, entre os momentos de indicação de diálise (precoce *vs*. padrão), nem tampouco entre as modalidades dialíticas.

Tabela 18– Controle metabólico e volêmico no SRA por desfecho mortalidade hospitalar

Controle metabólico	Óbito (N=100)	Não óbito (N=16)	p-valor
Ureia D3 de SRA (mq/dl) #	117,65± 53,2	113,91±35,35	0,82*²
Potássio D3 de SRA (mEq/L) #	4,69±0,70	4,35±0,46	0,12*²
Bicarbonato D3 de SRA (mEq/L) #	22,96±4,25	23,43±3,0	0,72*²
Média BH D3 de SRA (ml) #	-436,31±2227,16	420,92±2560,97	0,33*²
Média ureia no SRA (mg/dl)	154,15±51,51	148,50±41,69	0,67*²
Média creatinina no SRA (mg/dl)	3,33±1,49	2,67±1,44	0,10*²
Média bicarbonato no SRA (mEq/L) #	22,41(20,13-24,16)	23,5(22,21-24,31)	0,094*¹
Média potássio no SRA (mEq/L)	4,95±0,55	4,36±0,42	**<0,001*²**
Média Kt/V #	1,16±0,37	1,23±0,22	0,54*²
Média URR #	0,63 ±0,08	0,65 ±0,06	0,69*²

** Teste Exato de Fisher; *¹ Teste de Mann-Whitney; *² Test t de *student.*SRA: Suporte Renal Artificial; BH: Balanço hídrico (sem descontar perdas insensíveis); Kt/V: fórmula utilizada para avaliação de adequação e dose de diálise; URR: taxa de redução de ureia, do inglês *Urea reduction ratio.*
Nº total de pacientes com dados disponíveis da variável: Média BH D3 de SRA=58; ureia D3 de SRA, potássio D3 de SRA=74; bicarbonato D3 de SRA=73; Média Kt/V=51; Média URR=46; média bicarbonato no SRA=115; demais variáveis=116.

A despeito de um melhor controle metabólico no grupo que não evoluiu a óbito, apenas a média de potássio durante o SRA apresentou diferença estatisticamente significante entre os grupos, com menores valores séricos nos que não evoluíram à óbito na internação (4,95± 0,55 *vs.* 4,36 ±0,42 mg/dl, p<0,001), conforme apresentado na **tabela 18**.

Quando avaliada mortalidade hospitalar estratificada por escore de gravidade SOFA (dados não apresentados em tabela), os grupos momento de indicação de diálise não apresentaram relação estatisticamente significante com o desfecho, mas observou-se maior tendência de mortalidade no grupo padrão quando SOFA ≥ 5 em relação à SOFA <5 (94,2% *vs*. 76,5%, p-valor=0,06) em relação ao grupo precoce (82,9% vs. 66,7%, p=0,32).

Na Regressão Logística, para avaliação de mortalidade hospitalar, foram incluídas as variáveis idade, etilismo, uso de corticoesteroide, IECA e BNM durante a internação, escore de gravidade SOFA, tempo entre internação e SRA, troca pulmonar no dia da indicação do SRA, número de sessões de diálise, modalidade dialítica, grupo

indicação de diálise, médias de bicarbonato, creatinina e potássio séricos durante o SRA e estadiamento da IRA pré indicação de diálise. O modelo final de regressão logística foi descrito na **tabela 19**.

Foi observado que, na presente população, maior número de sessões de diálise, uso de IECA e histórico de etilismo foram associados a menor probabilidade de óbito. Por sua vez, maiores escores SOFA e uso de corticoesteroide foram relacionadas à óbito.

Tabela 19 – Regressão Logística binária – variáveis relacionadas à mortalidade hospitalar

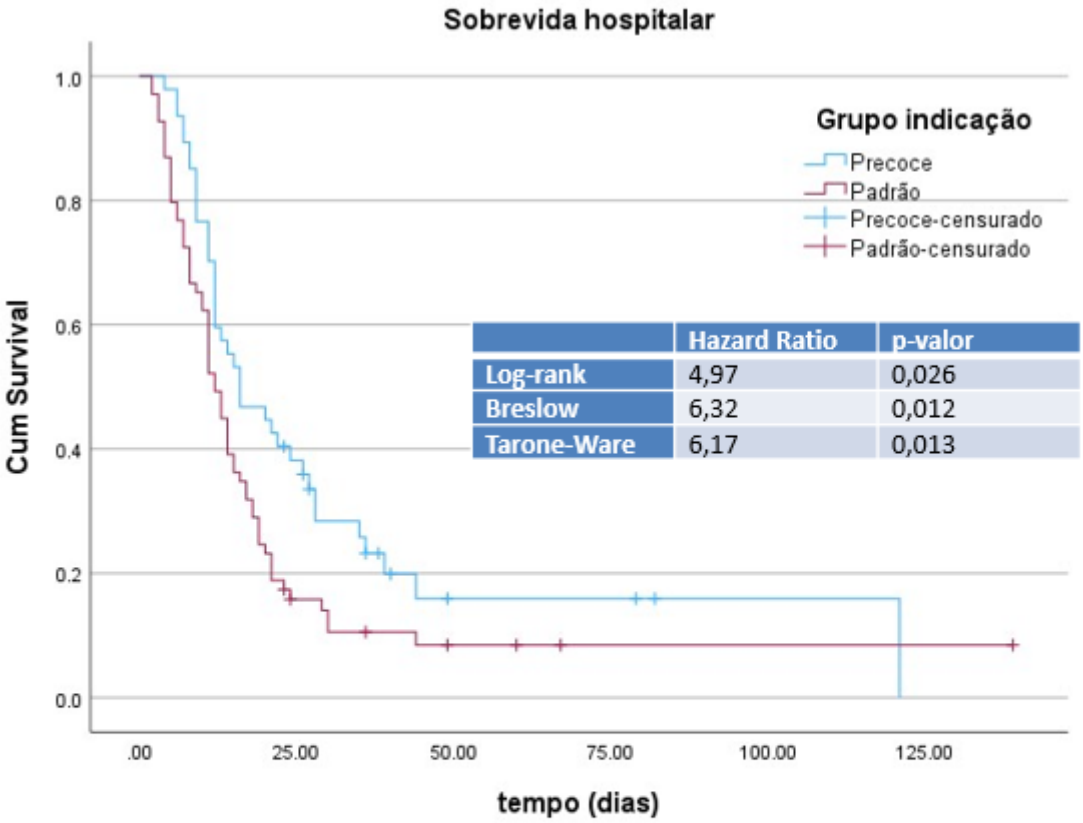
Variáveis	*Odds Ratio*	IC 95%	p-valor
Nº de sessões de HD	0,64	0,46-0,91	**0,013**
Tempo internação-SRA (dias)	0,68	0,47-0,98	0,68
Etilismo	0	0-0,33	**0,023**
Uso de corticoesteroide	969	4,02-233.462	**0,014**
Escore SOFA	2,18	1,05-4,52	**0,035**
Uso de IECA	0	0-0,25	**0,026**
Grupo Indicação padrão	80,65	0,55-11.733	0,084

Nº= número. SRA: Suporte Renal Artificial; IECA: inibidor da enzima conversora de Angiotensina.

Embora não tenha sido constatada diferença estatisticamente significante em mortalidade entre os grupos precoce e padrão, foram realizadas análises de sobrevida intra-hospitalar e em UTI, através das curvas de *Kaplan Meier* e de sobrevida hospitalar pela Regressão Proporcional de COX.

Na análise univariada, a sobrevida intra-hospitalar foi maior no grupo precoce em todos os tempos, conforme demonstrado pelo LogRank (HR 4,97=0,026), Breslow (HR 6,32, p=0,012) e Tarone-Ware (HR 6,17 p=0,013), vide **figura 5**. As medianas de tempo de internação (refletindo sobrevida intra-hospitalar) para os grupos precoce e padrão foram, respectivamente 16 dias (11-28) e 12 dias (7-19,5).

Figura 5 - Curva de Kaplan-Meier para análise de sobrevida hospitalar (grupo indicação de SRA precoce *vs.* padrão)



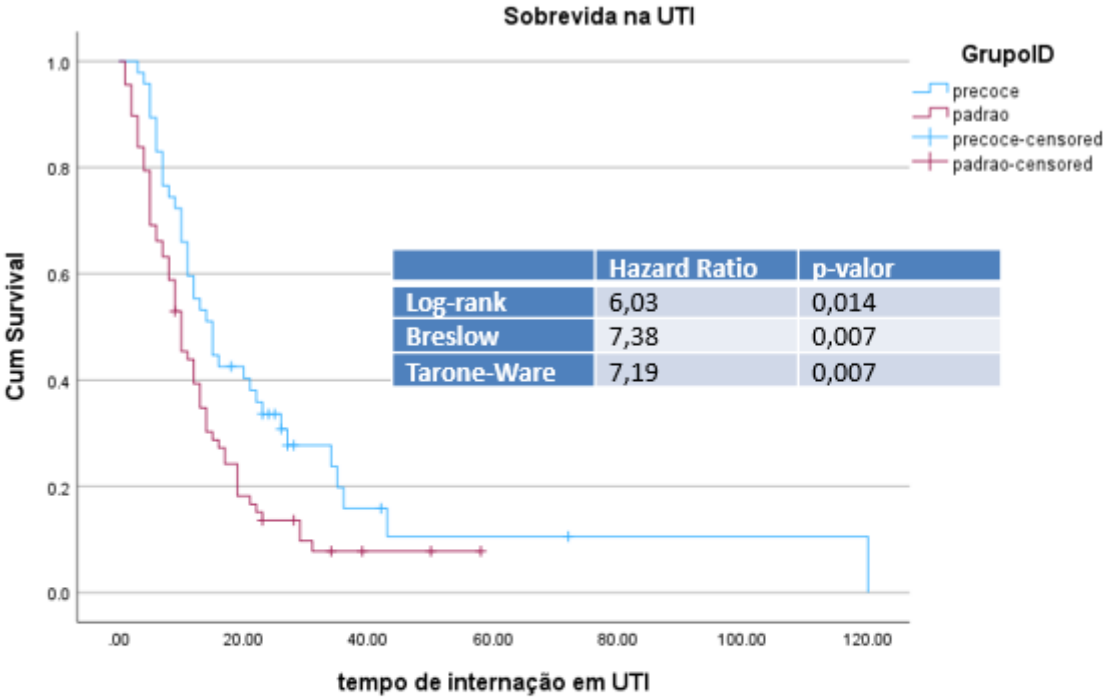
	Hazard Ratio	p-valor
Log-rank	4,97	0,026
Breslow	6,32	0,012
Tarone-Ware	6,17	0,013

Nº sob risco	Total	Nº de eventos	Nº censurados	Censurados (%)
Precoce	47	38	9	19,1%
Padrão	69	62	7	10,1%
Total	116	100	16	13,8%

Fonte: IBM SPSS 29.0.1.0.; próprio autor.

Também se observou maior tempo de internação em UTI no grupo precoce *LogRank* (HR 6,03, p=0,014), *Breslow* (HR 7,38, p=0,007) e *Tarone-Ware* (HR 7,19 p=0,007), vide **figura 6**. As medianas de tempo de UTI para os grupos precoce e padrão foram, respectivamente 15dias (8-26) e 10 dias (5-17).

Figura 6 - Curva de Kaplan-Meier para análise de sobrevida em UTI (grupo indicação de SRA precoce *vs.* padrão)



	Hazard Ratio	p-valor
Log-rank	6,03	0,014
Breslow	7,38	0,007
Tarone-Ware	7,19	0,007

Nº sob risco	Total	Nº de eventos	Nº censurados	Censurados (%)
Precoce	47	38	9	19,1%
Padrão	68	61	7	10,1%
Total	115	99	16	13,9%

Fonte: IBM SPSS 29.0.1.0.; próprio autor.

Na Regressão Proporcional de Cox foram utilizadas como covariáveis de controle, idade, etilismo, uso de corticoesteroide, IECA, escore de gravidade SOFA, tempo entre internação e SRA, troca pulmonar no dia da indicação do SRA, número de sessões de diálise, modalidade dialítica, grupo indicação de diálise, médias de bicarbonato e potássio séricos durante o SRA e estadiamento da IRA pré indicação de diálise, com seus resultados descritos na **tabela 20** e curva de sobrevida representada na **figura 7**.

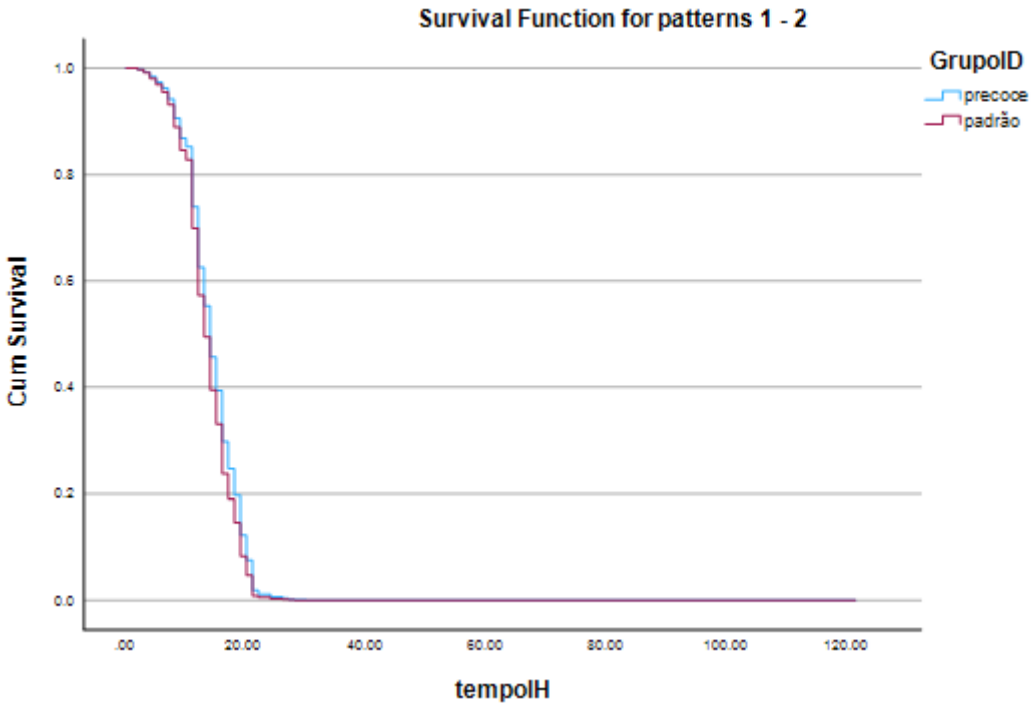
Tabela 20 – Regressão Proporcional de COX – sobrevida hospitalar

Variáveis	*Hazard Ratio*	IC 95%	p-valor
Idade	1,02	0,99-1,04	0,14
Nº de sessões de HD	0,73	0,68-0,79	**<0,001**
Média bicarbonato SRA	0,84	0,77-0,91	**<0,001**
Média potássio SRA	1,16	0,77-1,77	0,48
Tempo internação-SRA- dias	0,79	0,74-0,85	**<0,001**
KDIGO pré-SRA			
KDIGO 1	1,39	0,58-3,39	0,46
KDIGO 2	0,94	0,38-2,32	0,90
KDIGO 3	1,21	0,65-2,27	0,36
Etilismo	0,51	0,22-1,22	0,13
Uso de corticoesteroide	3,84	0,5-30,11	0,20
Escore SOFA	1,12	1,05-1,21	**<0,001**
Troca no SRA	1,0	0,99-1,0	**0,01**
Uso de IECA	0,31	0,09-1,1	0,07
Grupo Indicação padrão	1,18	0,65-2,13	0,56
Grupo modalidade contínua	1,58	0,83-3,02	0,16

Nº= número. SRA: Suporte Renal Artificial; Troca SRA: RelaçãoPaO2/FiO2 à indicação do SRA; IECA: inibidor da enzima conversora de Angiotensina.

Finalmente, foram avaliados os tempos livre de VM estratificados por grupo momento de indicação de diálise (**tabela 21**), sem diferença estatisticamente significante entre os grupos. Não foi possível analisar tempo livre de VM em relação ao desfecho mortalidade, uma vez que todos os pacientes com tal desfecho intra-hospitalar ainda estavam em vigência de VM.

Figura 7 - Curva de sobrevida hospitalar- Regressão Proporcional de COX (grupo indicação de SRA precoce *vs.* padrão)



Fonte: IBM SPSS 29.0.1.0.; próprio autor.

Tabela 21– Tempo livre de ventilação mecânica estratificado por grupo indicação de SRA precoce *vs*. padrão

Tempo livre de VM (dias)	Nº pacientes	Mediana(p25-p75)	p-valor
Grupo indicação			0,48*¹
Precoce	9	17 dias (9,5-33,5)	
Padrão	8	14,5 dias (6,75-22,25)	

*¹ Teste de Mann-Whitney

Além disso, foram realizadas análises do subgrupo que cursou com tempestade de citocinas durante a internação, visando avaliar impacto do grupo indicação de diálise em mortalidade hospitalar e em 60 dias, conforme apresentado na **tabela 22**. Observou-se menor mortalidade no subgrupo tempestade de citocinas, quando dialisado precocemente, porém sem diferença estatisticamente significante.

Tabela 22 – Análise de subgrupo tempestade de citocinas: mortalidade hospitalar e mortalidade em 60 dias estratificadas por grupo indicação de SRA precoce *vs.* padrão

Subgrupos tempestade de citocinas	Precoce	Padrão	p-valor
Mortalidade intra-hospitalar			0,14**
Com tempestade– nº (%)	31 (79,5)	23(95,8)	
Sem tempestade– nº (%)	7(87,5)	38(88,4)	
Mortalidade em 60 dias			0,14**
Com tempestade– nº (%)	31 (79,5)	23(95,8)	
Sem tempestade– nº (%)	7(87,5)	39(90,7)	

** Teste Exato de Fisher.
Nº total de pacientes avaliados= 51.

Quando analisado o subgrupo de tempestade de citocinas em relação ao BHA percentual (estratificado em categorias), aqueles com valores acumulados superiores a 5% do peso estimado, no grupo de diálise de indicação precoce, apresentaram menor mortalidade, se comparados às mesmas categorias naqueles sem tempestade de citocinas, conforme **tabela 23**, porém sem diferença estatisticamente significante.

Tabela 23 – Análise de subgrupo tempestade de citocinas: mortalidade hospitalar estratificada por balanço hídrico percentual no grupo indicação de SRA precoce

Grupo indicação precoce BH % categorias	Óbito	Não óbito	p-valor
Com tempestade			
5-10%– nº (%)	3(10)	2(25)	0,17**
>10%– nº (%)	2 (6,7)	2(25)	
Sem tempestade			
5-10%– nº (%)	1(25)	0 (0)	
>10%– nº (%)	1(25)	0 (0)	

** Teste Exato de Fisher. Nº total de pacientes avaliados= 42.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo contempla o período do primeiro ano de pandemia pela covid-19 em um hospital universitário do interior de São Paulo (Brasil) que é referência para 68 municípios do sexto Departamento Regional de Saúde (DRS VI). Há carência de dados específicos sobre a população com covid-19 grave que evoluiu com necessidade de SRA, com estudos observacionais e grandes coortes, algumas multicêntricas, porém, no geral, sem enfoque na subpopulação com IRA dialítica e sem estudos randomizados. Até a presente data, não constam registros na literatura nacional e internacional de outros estudos semelhantes, sendo este o primeiro Ensaio Clínico Randomizado com pacientes com IRA dialítica na covid-19 para avaliação da influência do momento da indicação do SRA na evolução dos pacientes.

Destaca-se a importância deste tipo de estudo por ser o primeiro com tais objetivos, sua relevância clínica e social, em vista do intenso impacto negativo da pandemia nos diversos cenários da vida humana. Além disso, é um estudo que poderá contribuir em termos práticos à comunidade científica para melhor compreensão e manejo dos casos de IRA dialítica na covid-19, levando-se em consideração a imunidade temporária observada, associada a sua alta transmissibilidade e suas variantes e sublinhagens, como a *Ômicron*, o que, em conjunto, torna possível sua evolução para uma doença endêmica e eventualmente com períodos de novos surtos.[159-162]Revisão sistemática e metanálise publicada em 2023 com 65 estudos (casos-controles, coortes prospectivas e retrospectivas) avaliou a proteção contra reinfecção mediante exposição prévia ao SARS-CoV-2, incluindo análise de suas subvariantes, concluindo que há proteção após infecção com duração de até 40 semanas, sendo menor para a variante *Ômicron* e com perda mais rápida da proteção.[163]

Na população do presente estudo, IRA dialítica foi mais frequente no sexo masculino (63,8%), com mediana de idade de 65 anos, dados compatíveis com a literatura, que já descreve não apenas maior ocorrência de casos de covid-19 em homens, mas também maior taxa de internação e pior prognóstico.[27.28] Além disso, historicamente, a incidência de IRA é maior no sexo masculino, com hipóteses pautadas em questões biológicas, socioambientais e comportamentais para justificar tal predileção.[164-166] Fisher et al, em coorte retrospectiva em Nova Iorque, avaliaram mais de 3000 casos de covid-19 internados e 56,9% desses desenvolveram IRA,

sendo 57% do sexo masculino e média de idade de 67,1 anos.[167] Outra grande coorte norte-americana, com dados eletrônicos de 5 hospitais e um total 1835 casos de IRA mostrou 60% de acometimento do sexo masculino, com mediana de idade de 71 anos.[168] Dados brasileiros do serviço do HCFMB reportam 56 a 57,6% de incidência de IRA nos homens internados, com mediana de idade em torno de 61 a 63 anos.[42,43] Coorte retrospectiva multicêntrica brasileira publicada por Samaan e colaboradores, com 656 casos de IRA dialítica nas duas primeiras ondas da covid-19, observou diferenças demográficas entre os referidos períodos, com 17,15% de IRA dialítica na primeira onda (abril a agosto de 2020) e 14,6% na segunda (março a junho de 2021), com predomínio de casos no sexo masculino em ambas (68,5 a 67,2%).[169]

Observou-se maior frequência de etnia branca (87%) nesta população, diferenciando-se da maioria das descrições de literatura, que mostra predomínio de casos de covid-19, bem como maior gravidade e piores prognósticos em negros e afro-americanos.[86,170-172] Embora em menor proporção em relação ao presente estudo, coorte multicêntrica de São Paulo também mostrou maior número de casos em brancos (44,3 a 53,5%).[169] Deve-se levar em conta, no entanto, não apenas o contexto de miscigenação brasileira, mas também a caracterização de etnia a partir de dados sociodemográficos provenientes de prontuário eletrônico, por vezes com autodeclaração ou informações procedentes de terceiros (familiares ou setor administrativo hospitalar).

Como principais comorbidades, observamos HAS (69,6%), DM (40,9%), obesidade (51,3%), tabagismo (30,4%) e cerca de 18% de DRC, dados esses similares às descrições prévias da literatura, com reportes de 62 a 67% de HAS, cerca de 40 % de DM e obesidade e 16 a 20% de DRC.[169,173] Coorte retrospectiva inglesa com mais de 1200 pacientes atendidos em hospital universitário evidenciou 26,7% de casos de DRC nos que evoluíram com IRA e necessidade de SRA em 22% da amostra total.[174] Como observado, dados de grandes coortes nacionais e internacionais, por vezes não estratificados em relação à população com IRA dialítica, mostram similaridades com a presente amostra em relação à sexo, idade média e gravidades clínica e da IRA. Em análises de medicações usadas em populações críticas, não estratificada por IRA, há dados semelhantes quanto ao uso de IECA, corticoesteroide, necessidade de DVA e tratamento antimicrobiano nos pacientes críticos.[173]

Entre os marcadores preditores de diálise na covid-19, a literatura aponta HAS, DM, obesidade, DRC em estágios mais avançados, menor troca pulmonar à admissão

na UTI, necessidade de VM e DVA,[42,175,176] tendo a presente população em análise mais de 94% de uso de DVA, 97,4% de corticoesteroide e SDRA moderada (mediana de 126 a admissão na UTI).

Em nossa população os pacientes foram semelhantes entre os grupos momento de indicação de SRA em praticamente todos os aspectos, com diferenças significativas em idade (mais velhos no grupo padrão), maior frequência de dislipidemia, HAS e DRC no grupo padrão, conforme apresentado nos resultados. As diferenças de tempos de internação (maiores tempos de hospitalização e permanência em UTI no grupo precoce) não se refletiram em diferença de mortalidade entre os grupos, incluindo mortalidade em 60 dias.

O momento de indicação de diálise entre os grupos precoce e padrão foi diferente no presente estudo, evidenciado por predomínio de estágios KDIGO 1 (26,1%) e KDIGO 2 (26,1%) no grupo precoce e KDIGO 3 no padrão (50,7%), com diferença estatisticamente significante. Além disso, também se observou menores níveis séricos de ureia e creatinina à indicação do SRA no grupo precoce. O grupo precoce apresentou maior intervalo entre internação e diagnóstico de IRA e os grupos foram comparáveis em relação ao tempo entre diagnóstico de IRA e indicação de SRA. Como considerações referentes ao momento de indicação, estudo prévio do Grupo IRA do HCFMB mostrou redução de mortalidade da IRA concomitante à maior indicação de SRA por detecção de *gap* demanda *vs*. capacidade evolutivamente, numa comparação entre dois períodos no hospital universitário em questão,[177] refletindo pelo menos em parte, a aplicação desse conceito introduzido na última década.[110,178] Tal fato pode refletir na prática em indicações de diálise mais precoces a partir da percepção do desbalanço entre demanda clínica e capacidade renal e evolutivo clínico-laboratorial do paciente. Um dos motivos aventados para explicar a ausência de diferença entre tempo de diagnóstico de IRA e diálise, bem como a não equalização dos grupos foi a necessidade de interrupção temporária da randomização e limitação de recursos humanos e insumos, em vista das emergências sanitárias em curso no país, com necessidade de exclusão de pacientes do grupo precoce das análises por protocolo.

Em relação ao intervalo entre internação e SRA ou IRA e diálise, alguns estudos reportam tais tempos entre 4 e 6 dias entre admissão em UTI e início de SRA,[175,179,180] semelhante aos dados desta população.

No que se refere ao SRA em si, isto é, momento da indicação e modalidade oferecida ao paciente, não há na literatura, até o momento, estudos de intervenção para comparação entre os períodos de indicação ou métodos dialíticos, no contexto da IRA dialítica relacionada à covid-19.

O momento de indicação do SRA tem sido alvo de estudos e controvérsias nas últimas décadas, com seis principais estudos acerca do assunto publicados a partir de 2016, a saber ELAIN, AKIKI, FST, IDEAL-ICU, STAART e, finalmente, duas revisões sistemáticas com metanálise dos principais estudos sobre o tema.[102-104,106,109,111,112]

Brevemente, o ELAIN foi um ensaio clínico randomizado alemão unicêntrico, não mascarado, com pacientes adultos críticos e sépticos, em contexto predominantemente cirúrgico, para avaliar mortalidade em 90 dias. Foram analisados 112 indivíduos no grupo precoce (SRA no estágio KDIGO 2, com mediana de 6 horas para início da terapia) e 108 no tardio (SRA em KDIGO 3 ou urgências dialíticas, com mediana de 25 horas para início da diálise), com mediana de idade de cerca de 65 anos e foi observada maior sobrevida em 90 dias no grupo precoce.[103] No mesmo ano foi publicado o estudo AKIKI,[102] multicêntrico, randomizado e não mascarado, com pacientes clínicos e cirúrgicos de UTI francesas, com IRA KDIGO 3 sob ventilação mecânica e uso de droga vasoativa, com objetivo de avaliar sobrevida em 60 dias. Analisaram 311 indivíduos no grupo precoce (início do SRA cerca de 2 horas após randomização) e 308 pacientes no tardio (inicio da terapia 57 horas após a randomização, tendo como critérios urgências dialíticas, oligúria ou anúria por pelo menos 72 horas após a randomização), não sendo detectada diferença de mortalidade entre os grupos.[102] Como limitações dos dois anteriormente descritos, deve-se destacar a amostra predominantemente de pacientes cirúrgicos no primeiro e, no último, as indicações clássicas e de urgência no grupo tardio.

Em 2018, o IDEAL-ICU, ensaio clínico multicêntrico, buscou investigar o impacto em mortalidade em 90 dias do momento da indicação de diálise em adultos com IRA grave e choque séptico nas primeiras 48 horas de uso de DVA. Foram avaliados 246 no grupo precoce (início SRA dentro de 12 horas de IRA grave, com mediana de tempo de 7,6 horas) e 242 no tardio (SRA após 48 horas de IRA, nas ausências de melhora e de critérios de urgência dialítica, com mediana de tempo entre IRA e SRA de 51,5 horas).Dos indivíduos randomizados para cada grupo, 97% receberam SRA no precoce e apenas 62% no tardio.[106] Observaram, à semelhança

de nossos dados, maior frequência de DRC no grupo tardio, porém sem diferença estatisticamente significante. Idade e gravidade (SOFA e creatinina máxima) semelhantes aos constatados na nossa população, não tendo encontrado diferença na maioria dos desfechos investigados, porém, na análise *intention-to-treat*, detectaram maior tempo livre de SRA no grupo tardio e maior mortalidade naqueles indivíduos do grupo tardio que tiveram indicação de urgência de diálise. Os autores concluíram que a diálise precoce poderia expor pacientes desnecessariamente à diálise, por possibilidade de recuperação espontânea (29% dos pacientes da estratégia tardia não necessitaram de SRA, porém com 26% desses evoluindo a óbito).[106]

A furosemida tem um papel importante no manejo volêmico dos pacientes com IRA e vem sendo avaliada como um biomarcador funcional na IRA desde 2013,[150,181] atuando na avaliação clínica e prática de função ou reserva tubular, visando auxiliar na predição daqueles pacientes com maior chance de evoluir com IRA mais grave. A padronização de teste de estresse com Furosemida foi realizada por Chawla *et al*. e, em 2018, o estudo FST,[109] de Lumlertgul e colaboradores tentou esclarecer o papel do teste de estresse com Furosemida (TEF) para estratificação de pacientes com IRA (responsivos ao teste de estresse *vs.* não responsivos) como ferramenta para auxílio na decisão do tempo de indicação de SRA. Os autores compararam indicação precoce e padrão de SRA em pacientes não respondedores ao TEF, através de um ensaio clínico randomizado não mascarado, multicêntrico (5 unidades de terapia intensiva na Tailândia).Os não responsivos ao TEF foram randomizados para grupo precoce (SRA dentro de 6 horas da randomização) e padrão (SRA somente se ureia superior 100mg/dl, calemia superior a 6mEq/L, bicarbonato menor que 12 ou pH menor que 7,15 ou PaO2/FiO2 inferior a 200 ou evidência radiográfica de edema pulmonar). Ao todo, 162 indivíduos foram incluídos no FST, sendo 118 não respondedores ao TEF e então randomizados (58 para o grupo precoce e 60 para o padrão). 75% dos pacientes não responsivos ao TEF no grupo padrão foram submetidos à SRA, em comparação aos 13% naqueles respondedores ao teste. Nesse estudo o TEF teve excelente capacidade de predição de necessidade de SRA.[109]

Já em 2020 foi publicado um ensaio clínico randomizado multinacional (STAART-AKI),[104] em 15 países e 168 hospitais, com pacientes adultos críticos (clínicos e cirúrgicos) com IRA, tendo como desfecho primário mortalidade por qualquer causa em 90 dias. Foram incluídas IRA KDIGO 2 ou 3, com creatininas

mínimas de 1,13 mg/dl (mulheres) e 1,46 mg/dl (homens), totalizando 2927 pacientes randomizados (1465 para o grupo de SRA acelerada, com diálise iniciada em 12 horas após cumprimento dos critérios de elegibilidade e 1462 no padrão, que teve o SRA desencorajado até 72h de IRA, exceto se desenvolvimento de critérios de urgência).[104] Esse estudo teve creatinina basal maior que a da nossa população, com mais DRC (cerca de 43%), SOFA semelhante e menores níveis de ureia no dia da indicação de SRA. O grupo acelerado iniciou SRA em cerca de 6 horas após cumpridos os critérios de elegibilidade e 96,8% do grupo recebeu a terapia, enquanto o padrão o fez em 31 horas e apenas 61,8% dos pacientes foram dialisados. Não houve diferença de mortalidade entre os grupos em 90 dias e o grupo acelerado teve menor tempo de UTI, maior dependência de diálise e mais eventos adversos (hipotensão e hipofosfatemia), porém sem eventos graves. Tais achados destacam o possível papel da terapia dialítica no comprometimento da recuperação renal, seja por condições individuais e predisposição, como menor reserva funcional renal (DRC prévio), seja por questões iatrogênicas como hipotensões relacionadas ao procedimento da diálise.[104] Diferentemente dos demais, este foi o primeiro dos ensaios clínicos randomizados nesse tema a incluir a equipoiese como critério para exclusão dos pacientes da randomização, introduzindo o julgamento clínico no processo de eligibilidade para o estudo.

Finalmente, em 2021, foi publicada uma revisão sistemática com metanálise para avaliar as evidências da literatura referentes ao tempo de indicação do SRA, com inclusão de 10 ensaios clínicos randomizados e um total de 4753 paciente críticos com IRA grave.[111] A mortalidade geral agrupada foi de 45,5% para o grupo acelerado e 46,6% para o padrão, sem diferença estatisticamente significante, incluindo em 28 e 90 dias e cerca de 50% dos pacientes em ambos os grupos não receberam suporte dialítico. Além disso, não foi evidenciada diferença entre os grupos em relação à dependência de diálise. No entanto, para pacientes críticos com IRA submetidos à TVVC ou no contexto cirúrgico, indicação acelerada mostrou benefício em sobrevida e em tempo livre de diálise, porém com aumento do risco de dependência de diálise naqueles com estratégia acelerada dialisados por métodos não contínuos ou gravidade elevada da doença.[111]

Já em 2022, Fayad e colaboradores divulgaram o resultado da análise de 12 ensaios clínicos randomizados, totalizando 4880 pacientes com IRA em UTI. Objetivaram avaliar o efeito do momento da indicação de SRA (precoce ou padrão)

em mortalidade, recuperação de função renal e eventos adversos. Como resultados finais, com evidência baixa a moderada, não houve diferença estatisticamente significante em mortalidade em 30 dias (RR 0,97, IC95% 0,87-1,09) e após (RR0,99, IC95% 0,92-1,07), com possível redução do número de diálises durante a internação no grupo precoce, redução de tempo de internação e em UTI, além de aumento de risco de algumas complicações, tais como hipofosfatemia (RR 1,80, IC95% 1,33-2,44), hipotensão arterial (RR1,54, IC95% 1,29-1,85), arritmias (RR 1,35, IC95%1,04-1,75). Nas análises de subgrupo estratificadas por momento de indicação de SRA (diferentes critérios), modalidade dialítica, etiologia da IRA (cirúrgica e não cirúrgica), bem como gravidade da doença estimada por escore SOFA, não houve diferença estatisticamente significante entre os grupos precoce e padrão.[112]

No que se refere especificamente ao contexto da pandemia pela covid-19, do que se tem conhecimento, apenas dois estudos buscaram avaliar o momento de indicação de diálise na IRA relacionada à covid-19. Coorte retrospectiva chinesa avaliou 58 pacientes, sendo 20 dialisados no grupo definido como precoce (início de SRA não limitada às indicações renais, tendo como indicação tempestade de citocinas, falência multiorgânica com ou sem IRA associada) e os demais apenas se KDIGO 3.[182] Nesse estudo, apenas um paciente foi dialisado pelo critério de IRA KDIGO 3 e todas as terapias foram com técnica venovenosa contínua (hemofiltração ou hemodiafiltração, com ou sem hemoperfusão). Os autores observaram maior sobrevida no grupo precoce e menor mortalidade por todas as causas, além de menor taxa de mortes súbitas não esperadas no grupo precoce, sendo atribuído tal desfecho ao potencial controle de tais mortes súbitas inesperadas mediante modulação do binômio inflamação-coagulação da covid-19.[182] Porém, foi um estudo retrospectivo, não randomizado, com número limitado de pacientes, devendo ser interpretado com parcimônia. Já em 2024, Almeida e colaboradores[183] divulgaram em *preprint* um estudo retrospectivo unicêntrico no Hospital das Clínicas de São Paulo com pacientes críticos com IRA relacionada à covid-19, para avaliar o tempo de indicação de SRA em relação à mortalidade hospitalar. Avaliaram 512 pacientes e definiram os tempos de diálise de duas formas, a saber, por tempo entre internação e início de SRA e por nível de creatinina sérica à indicação de diálise. Consideraram diálise em momento oportuno aquela realizada em até 6 dias da admissão hospitalar ou com creatinina sérica ≤ 4,74mg/dl à indicação de SRA e diálise tardia quando iniciada após 6 dias de admissão ou creatinina sérica superior a tal valor. Nesse estudo, a população foi

semelhante à do presente trabalho em termos de média de idade, sexo, principais comorbidades, creatinina basal, escore SOFA, modalidade dialítica predominante (intermitente, com 69,5%) e mortalidade (72,5%), porém apresentou menor necessidade de DVA, VM e de uso de corticoesteroide, respectivamente, 41,4%, 70,5% e 72%. Os pacientes do grupo de diálise oportuno apresentavam escore de gravidade maior, mais necessidade de DVA e VM, porém pertencer ao grupo de diálise tardia (por critério temporal, mas não por valor de creatinina) foi associado a maior mortalidade. Como limitações, tratou-se de um estudo unicêntrico, retrospectivo, que estratificou o tempo de indicação por dias decorridos entre admissão e SRA baseado na média de tempo de indicação de diálise, sem descrição de pormenores do contexto de seguimento nefrológico dos pacientes. Além disso, observou-se que o grupo de diálise oportuna apresentava maior gravidade clínica (maior percentual de uso de DVA, VM, bem como piores escores SOFA) e o tardio teve indicação mais frequentemente relacionada à uremia, o que pode justificar os achados de relação com mortalidade, uma vez que a detecção do desbalanço entre demanda clínico-metabólica e capacidade renal, com consequente indicação de SRA, pode auxiliar no controle mais assertivo do contexto clínico antes de atingir as indicações clássicas de diálise, que aumentam a morbidade do processo e podem ter repercussão sobre o desfecho negativo no grupo referido como tardio.[183]

À semelhança do presente estudo, os ensaios clínicos e revisão sistemática prévios à pandemia pela covid-19, anteriormente citados, excluíram pacientes com DRC avançada, bem como transplantados renais. Como ponto em comum, os estudos mostraram grande percentual de pacientes no grupo tardio sem realização de diálise durante o curso da internação, fato que reflete um dos grandes desafios da prática clínica de prever quais pacientes sem indicação clássica de diálise teriam benefício da terapia. Avaliando-se as evidências disponíveis até o momento, observa-se que não há benefício em termos de redução de mortalidade na diálise precoce no contexto clínico crítico, achado que foi reiterado no presente estudo, com uma população específica (covid-19 forma grave).

No que tange aos métodos de diálise, estudos prévios à pandemia com IRA dialítica não mostravam superioridade entre as técnicas, desde que respeitadas as indicações e contraindicações, a depender do contexto do paciente.[125,139-144] Além disso, desde o início da pandemia observou-se uma tendência à hipercoagulabilidade nos pacientes, com impacto nos tempos de vida útil dos filtros de diálise, possibilidade

de perdas de cateteres de diálise e impacto potencial na eficiência e dose da terapia ofertada. Não há até o momento estudos com delineamento para comparação de métodos de diálise na covid-19. No geral, os estudos com populações em SRA nesse contexto apresentam as frequências das terapias utilizadas, e, em relação ao presente trabalho, são mais comuns as diálises contínuas, populações com menor gravidade estimada pelos escores clínicos e menos comorbidades, com maior sobrevida intra-hospitalar e, nesse contexto, recuperação de função renal.[175,179] Alguns autores buscaram avaliar a viabilidade de realização de métodos intermitentes na covid-19, sugerindo plausibilidade de seu uso sem eventos adversos significativos em relação à diálises contínua e peritoneal,[184]mesmo em pacientes com uso de DVA[185] e estudo que incluiu dados de um centro paquistanês e indiano, com 1714 pacientes críticos teve como modalidades de diálises mais frequentes, respectivamente, intermitente (48,1%) e HDP, do inglês SLED (44,5%).[186] Coorte retrospectiva chinesa com 36 pacientes com IRA dialítica e em VM mostrou melhor sobrevida intra-hospitalar e menor mortalidade no grupo em diálise prolongada, quando comparada à convencional, porém tendo apenas indicações clássicas ou urgências dialíticas, IRA KDIGO 3 ou evidências laboratoriais sugestivas de hipercitoquinemia, além de não especificar os critérios do grupo de diálise convencional. Em relação à essa coorte, observamos idade semelhante, predomínio de homens, porém nosso grupo apresentou maiores escores de gravidade e, na coorte chinesa, maiores níveis de ureia em relação à população geral e no método prolongado. Dentro do grupo de HDP, os autores encontraram relação com mortalidade nas citocinas inflamatórias elevadas.[187]

A hipercoagulabilidade observada na covid-19 traz repercussões relevantes na terapia dialítica, com redução de sua duração por menor meia vida dos filtros de diálise por perda de patência dos mesmos e foi aventado potencial de otimização com heparina sistêmica.[188,189] Alguns estudos procuraram avaliar diferentes esquemas de anticoagulação (anticoagulantes diferentes e administração sistêmica ou regional), com descrições de 23 a 40% de coagulação,[185,190] sendo semelhantes aos dados encontrados nesta população (33% de coagulação pelo menos uma vez). Estudo retrospectivo realizado nos Países Baixos descreveu mediana de duração do SRA de 7 dias, sendo semelhante às características da nossa amostra, com mediana de número de sessões de diálise de 5 (3-9,75), porém com maior permanência em UTI e menores escores de gravidade. Os autores descrevem mediana de 27 horas de meia

vida dos filtros, não tendo encontrado relação entre meia vida do filtro com anticoagulação sistêmica, tipo de base usada no banho ou posição prona.[180] Em relação à coagulação de sistema, na presente população não foi observada relação de tais eventos com mortalidade, bem como não houve diferença de coagulação de sistema entre os grupos de indicação ou entre os grupos de métodos dialíticos.

O SRA, no contexto do paciente crítico, desempenha alguns papéis relevantes, dentre eles os controles metabólico e hidroeletrolítico, evita complicações graves e potencialmente fatais relacionadas à IRA e atua enquanto facilitador de medidas terapêuticas adicionais, tais como suportes nutricional e transfusional.[105]

O acompanhamento clínico- laboratorial durante o SRA é bastante relevante, em vista da alta morbimortalidade relacionada à IRA, não apenas instituída pela própria condição crítica do paciente, mas também pelas disfunções multiorgânicas associadas e o caráter prognóstico desempenhado pela IRA em si. A monitorização durante o SRA permite averiguar a dose ofertada de terapia, acompanhamento de complicações e vigilância quanto à segurança do paciente.

Dentre os fatores utilizados para tal seguimento, pode-se citar monitorização de parâmetros hemodinâmicos, controle metabólico (eletrolítico, ácido-básico, controle de solutos e balanço nitrogenado), balanço hídrico, bem como dose prescrita e a objetivamente ofertada de diálise por terapia. Dessa maneira, destaca-se a importância do controle de potenciais variáveis associadas a piora do desfecho nesse grupo de pacientes, dentre elas a dose subótima de suporte dialítico.[80,191-194]

Alguns parâmetros objetivos são utilizados para avaliação de dose de diálise ofertada, dentre eles a mensuração de Kt/V, URR e exames laboratoriais. O Kt/V e a URR são medidas utilizadas para avaliar a eficácia da hemodiálise, indicando o quanto de toxinas são removidas do sangue durante uma sessão de diálise. O cálculo do Kt/V envolve três componentes principais: o *clearance* de ureia (K), o tempo de diálise (t) e o volume de distribuição da ureia no organismo (V).[192-194] Essa medida, como forma de avaliação da dose ofertada de diálise, apresenta diversas limitações no contexto da IRA, tanto pela ausência de presumida estabilidade anabólica-catabólica, mas também pelos impactos negativos na capacidade de depuração pela qualidade do acesso vascular e recirculação no mesmo, fluxo sanguíneo no acesso, volume de distribuição alterado (hipervolemia, distribuição entre compartimentos alterada) e interrupções frequentes da terapia, que são comuns no contexto de pacientes agudos

instáveis (instabilidade hemodinâmica, coagulação do sistema, procedimentos médicos de urgência.[80,191-193,194]

Os métodos para aferição de dose da terapia no contexto da IRA vêm sendo avaliados há décadas e apresentam diversas limitações, sendo, por vezes, extrapolações de dados de pacientes em Terapia Renal Substitutiva por DRC, situação na qual se pressupõe estabilidade clínica e ausência de catabolismo significativo.[80,195,196,197] Deve-se considerar que o contexto de IRA é complexo e variável, frequentemente associado a estados hipercatabólicos e, ainda, os extremos prognósticos (gravidade muito elevada e alto risco de óbito ou casos muito leves) sofrem menos impacto da dose de diálise do que a própria condição clínica.[80,195] Soma-se a isso a percepção de uma necessidade de avaliação dinâmica e individualizada dos casos, de acordo com a demanda metabólica do paciente em vigência de IRA e suas variações ao longo da evolução clínica, em detrimento de um valor fixo de dose a ser atingida.[80,191]

Os alvos terapêuticos da diálise no contexto de IRA não são bem definidos,[198] sendo considerado como meta essencial o controle metabólico (correção de acidose, de hipercalemia, hipervolemia refratária e de uremia),[193] mas nas últimas duas décadas, diversos estudos foram realizados buscando investigar a dose ideal de diálise a ser ofertada na IRA. No contexto das terapias contínuas, o conjunto de dados disponíveis na literatura sugere a existência de uma faixa de inflexão na relação dose-resposta entre 20ml/kg/h[152,199] e 25-35ml/kg/h,[200-203] a partir da qual os estudos não mostraram superioridade em termos de mortalidade, sendo considerada adequada, atualmente, para as terapias contínuas, um volume de efluente atingido entre 20 e 25ml/kg/h. Nas terapias intermitentes, por sua vez, doses ofertadas inferiores 1 (Kt/V *single-pool*) foram relacionadas à redução de sobrevida, [192,193,204,205]sendo sugerida a dose semanal de 3,6 a 3,9, considerando três sessões por semana em dias alternados.[80,151,192,193,200,206,207]

Por controle metabólico, entende-se controle hidroeletrolítico, de solutos e ácido básico, bem como status nutricional[80,191] e, dessa forma, as recomendações atuais sugerem os valores anteriormente descritos como norteadores de prescrição, devendo ser associados à individualização da dose prescrita, seguimento das doses de diálise atingidas, bem como controle metabólico efetivamente ofertado e correlação de tais achados com evolutivo clínico e status catabólico do paciente, visando ajuste da terapia em tempo hábil e de maneira efetiva.[80,191]

Especificamente no contexto de IRA grave na covid-19, observou-se alta prevalência de pacientes obesos (maior volume de distribuição corporal), coagulações frequentes de sistema (estado de hipercoagulabilidade evidenciando especialmente em formas graves), hipercatabolismo (estado inflamatório exacerbado, tempestade de citocinas) e diversas complicações multissistêmicas frequentemente associadas ao contexto de SDRA, bem como infecções secundárias sobrepostas, representando, todos esses em conjunto, um desafio adicional para oferta adequada de dose de diálise.

No que se refere ao controle metabólico na IRA dialítica relacionada à covid-19, estudo multicêntrico realizado no estado de São Paulo com 13 hospitais e 375 pacientes adultos avaliou níveis séricos de creatinina, ureia, sódio, potássio e bicarbonato nas 24 horas que antecederam a indicação de SRA e a média de tais valores durante o período de SRA, considerando como diálise eficiente a presença de dois ou mais dos seguintes, ureia < 100mg/dl, potássio < 5 mEq/l e bicarbonato > 22 mEq/l, tendo como desfecho primário permanência hospitalar, morte ou alta (com ou sem dependência de diálise). [208] Tal estudo apresentou similaridades com a presente amostra, com mortalidade da IRA dialítica de 72,5%, características demográficas (idade, sexo, etnia), e frequência de comorbidades semelhantes (HAS 68%, DM 45%, obesidade 30,9%), porém com menores taxas de VM e de necessidade de suporte hemodinâmico com DVA, respectivamente 88% e 85%. A maioria dos pacientes foi submetida à hemodiálise intermitente (56,5%), seguida de contínua (18,7%) e SLED (8,3%). Embora o estudo tenha evidenciado impacto da diálise efetiva na mortalidade, com maiores níveis de escórias nitrogenadas nos pacientes com evolução desfavorável, deve-se levar em consideração que esse grupo também apresentava maior frequência de marcadores de gravidade clínica (uso de DVA, maiores taxas de VM e disfunção orgânica), o que poderia justificar pelo menos em parte tal resultado.

No presente estudo foi frequente a necessidade de diálises diárias, em vista do contexto clínico e gravidade dos pacientes e observaram-se não apenas médias de Kt/V ofertadas acima do alvo recomendado pela literatura, mas também adequado controle metabólico pela terapia dialítica, representado tanto pelas médias de solutos durante todo o período de SRA quanto pelo controle metabólico atingido após 3 sessões de diálise, conforme apresentado nos resultados. No entanto, a despeito da diálise efetiva, não houve impacto em termos de mortalidade.

Entre os grupos momento de indicação de SRA, não foi detectada diferença em termos de Kt/V e URR, mas observamos melhor controle metabólico no precoce, com diferença estatisticamente significante tanto nas médias de solutos de todo o período em SRA, quanto na avaliação desses parâmetros após 3 sessões de diálise. Deve-se considerar, entretanto, que o grupo padrão foi mais dialisado por métodos intermitentes e, quando avaliado controle metabólico estratificado por modalidade dialítica, o grupo dialisado por métodos contínuos apresentou melhores parâmetros de controle metabólico, com diferença estatisticamente significante. Observaram-se menores médias de ureia durante o período total de SRA no grupo padrão, porém concomitante às menores médias de balanço nitrogenado, quando comparado ao grupo precoce, o que pode sugerir menor catabolismo no grupo padrão.

Observamos menores níveis de Kt/V e URR na população que evoluiu à óbito, bem como piores parâmetros de controle metabólico, porém sem diferença estatisticamente significante em todas essas análises, à exceção da média de potássio durante o SRA. E, ainda, na análise multivariada, controle metabólico não foi associado à mortalidade. Os dados referentes à Kt/V e URR deste estudo devem, no entanto, ser interpretados com parcimônia, uma vez que apenas 51 e 46 pacientes, respectivamente, tiveram dados suficientes para seus cálculos. Ainda, não foi possível avaliar as doses atingidas de diálise nas terapias contínuas, por indisponibilidade de dados para cálculo de volume de efluente. Finalmente, não foi possível avaliar impacto do balanço nitrogenado em mortalidade, pois nenhum dos sobreviventes à internação dispunham de dados de balanço nitrogenado.

Há diversos estudos na literatura sobre o uso do escore SOFA para avaliação de morbimortalidade no contexto de sepse, disfunção multiorgânica em pacientes críticos e, mais recentemente, na pandemia pela COVID-19.[209,210]

À semelhança de estudos prévios na literatura de pacientes críticos[210,211], bem como estudos relacionados à covid-19,[27,42,176,210,213] maiores escores de SOFA e APACHE II foram relacionados à mortalidade na presente população. Alguns estudos de coorte relacionados à covid-19, com mortalidades oscilando em torno de 60%, mostraram superioridade do SOFA como preditor de mortalidade e prognóstico tanto em pacientes com sua forma grave [209,210] quanto em pacientes com covid-19 e IRA dialítica sob terapia contínua. [214]

Ainda no que se refere à mortalidade, nesta população observou-se maiores taxas de desfecho desfavorável nos pacientes com maior média de idade, no entanto,

na nossa amostra, sexo não teve relação com o desfecho. Para a maioria das comorbidades não foi observada relação com óbito, porém a ausência de histórico de etilismo teve relação significativa com mortalidade intra-hospitalar. Os estudos sobre a relação do consumo de bebidas alcoólicas com a covid-19 e piores desfechos e complicações são controversos, não sendo possível, até o momento, atribuir conclusivamente papel protetor ou de risco ao consumo de bebida alcoólica.[215] O racional teórico que justifica a desordem por uso de álcool como fator de risco para complicações e internação por covid-19 pauta-se no contexto subjacente de comorbidades associadas, doença hepática no consumo crônico e alterações da imunidade relacionadas, incluindo disfunção de células brônquicas em estudos experimentais,[215,216] além de relações previamente descritas entre consumo abusivo de álcool com SDRA e internação em UTI em casos de pneumonia.[217]

Em contrapartida, alguns estudos, a depender do tipo de bebida, quantidade ingerida e frequência, mostram resultados neutros ou potencial fator de proteção.[218] Estudo sobre síndrome da covid-19 longa buscou avaliar a relação entre estilo de vida saudável antes da infecção pela covid-19, dentre eles ingestão moderada de álcool (5-15g/dia) e repercussão nos sintomas prolongados (síndrome da covid-19 longa), tendo detectado tendência de redução de risco da síndrome, porém sem relação estatisticamente significante.[219] Hamer e colaboradores, em uma grande coorte inglesa com dados de mais de 380 mil indivíduos buscaram avaliar o estilo de vida (sedentarismo, obesidade, tabagismo, etilismo) como fator de risco para covid-19, tendo como média de idade 55 a 56 anos, 9,7% de tabagistas, 23,5% de obesos, 56,1% hipertensos e cerca de 33% com consumo relatado de álcool superior à recomendação (14 unidades/semana para mulheres e 21 unidades/semana para homens). Desses, 0,2% necessitando de internação hospitalar, com perfil de sexo masculino, idosos, tabagistas, sedentários e com comorbidades cardiometabólicas. Esse grupo encontrou fraca relação entre consumo excessivo de álcool e covid-19, não significante após ajustes dos modelos para outros fatores de risco, no entanto, aqueles classificados como não consumidores de bebidas alcóolicas estiveram sob maior risco de covid-19.[220] Os autores não creditam o achado a uma relação causal, atribuindo tal categorização como consequência de cessação de consumo por prescrição de medicação ou doença de base. Estudo prévio do mesmo grupo, com coorte populacional geral e dados provenientes de questionários não encontrou relação entre consumo de álcool e mortalidade por quadros infecciosos.[221] Coorte

retrospectiva de dados secundários de um banco de dados eletrônicos norte-americano encontrou maior mortalidade por todas as causas e hospitalização por covid-19 em pacientes com desordem por uso de álcool.[222]

Em suma, a literatura acerca do hábito etílico e covid-19 permanece inconclusiva e destaca-se a dificuldade de padronização ou rotineira quantificação de ingestão para melhor avaliação dos casos. Ademais, em vista dos potenciais malefícios associados ao consumo excessivo de bebidas alcóolicas, dentre eles o importante impacto biopsicossocial, não é recomendada ingestão como abordagem clínica e epidemiológica. Na presente amostra, embora tenha sido encontrada tal associação, deve-se interpretar com parcimônia os dados uma vez que não foi categorizado o consumo de bebidas alcóolicas (quantificação ingerida por semana ou tipo de bebida) nem tampouco discriminado consumo atual ou prévio.

No presente trabalho, maior número de sessões de diálise foi associada a menor risco de óbito, embora possa ser reflexo de maior sobrevida hospitalar antes da recuperação de função renal ou de óbito. Ainda, exposição ao uso de IECA durante internação e hábito etílico foram associados à menor chance de mortalidade.

Com relação ao IECA, considerando o papel do receptor ACE2 na fisiopatologia da covid-19 e das vias inflamatórias e bioquímicas relacionadas à angiotensina 2, a literatura buscou investigar a relação entre uso de IECA ou BRA cronicamente (aumento da expressão tissular dos receptores nos usuários de tais medicações), com maior risco de infecção por covid-19, maior gravidade no quadro[223-225] e, em ensaios clínicos randomizados, [226-228] efeito da descontinuação de tais medicações em relação a número de dias vivos e dias livres de internação hospitalar,[226] classificações de gravidade, tempos de internação e de VM e mortalidade, não tendo sido encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Grande estudo de coorte prospectiva com dados de 19.486 indivíduos com covid-19[229] buscou avaliar casos confirmados da doença por técnica de RT-PCR admitidos em UTI em usuários de IECA e encontraram redução de risco de internação por covid-19 e não detectaram aumento de internação em UTI nesses indivíduos. Zhang e colaboradores já haviam descrito, no início da pandemia, menor mortalidade nos usuários de IECA ou BRA hipertensos internados com covid-19.[230] No início de 2023 foi publicado um ensaio clínico randomizado mostrando que a introdução de IECA ou BRA durante a internação de pacientes críticos não melhorou desfechos e apresentou potencial de piora.[231] Finalmente, em 2024, Lee e colaboradores publicaram revisão sistemática e

metanálise com dados de 16 ensaios clínicos randomizados, totalizando 3492 indivíduos, sem diferença entre manutenção e descontinuação de bloqueadores do sistema renina-angiotensina (IECA ou BRA) em internação em UTI, ventilação mecânica, IRA, necessidade de SRA ou de vasopressor. Os autores concluíram que não há benefício de introdução de bloqueadores do sistema renina-angiotensina como tratamento para covid-19, mas sua manutenção é segura em pacientes com indicação de tais medicações, no contexto de covid-19 forma não crítica.[232] No presente estudo, observamos menor mortalidade naqueles pacientes expostos ao uso de IECA durante a internação. Embora apenas 7% da nossa população tenha sido exposta ao uso de IECA, tal achado corrobora com a maioria dos dados disponíveis na literatura, que não evidência piora de desfechos com uso de IECA em pacientes usuários crônicos e, em alguns casos, melhor prognóstico, mas deve-se também considerar que tal achado pode sugerir menor perfil de gravidade desse subgrupo em análise no estudo, pois pressupõe melhor perfil hemodinâmico. Além disso, não foi feita estratificação de uso prévio da medicação ou introdução na internação, bem como período temporal de uso do IECA em relação à indicação do SRA na hospitalização.

Em relação ao uso de corticoesteroide e óbito na covid-19, ensaio clínico randomizado de Horby e colaboradores já havia mostrado benefício de redução de mortalidade com uso de corticoesteroide nesse grupo quando presente necessidade de suplementação de oxigênio, tanto por ventilação invasiva quanto não invasiva, em relação ao tratamento padrão.[233] Posteriormente tais achados foram confirmados em metanálise com 7 estudos de 5 continentes diferentes e mais de 1700 pacientes em relação à covid-19 em pacientes críticos, tendo mostrado benefício semelhante entre uso de Dexametasona e Hidrocortisona.[234]

Nossa população apresentou relação entre uso de corticoesteroide e óbito, com maior chance do desfecho desfavorável naqueles expostos à medicação na internação, porém com amplo intervalo de confiança. Cerca de 98% da amostra foi exposta ao medicamento e é possível que tal associação seja representação da gravidade clínica da população estudada, com todos os indivíduos apresentando critérios de SDRA e em VM e quase 100% da amostra tendo feito uso de tal terapia, associada à elevada taxa de mortalidade observada no grupo em análise.

A literatura traz dados de aumento do risco de mortalidade na covid-19 associada à presença de comorbidades,[36,42,43,235] o que não foi demonstrado no presente estudo, porém deve-se considerar que a maioria dos estudos avalia

populações algo mais abrangentes, como pacientes internados com covid-19 e pacientes com IRA relacionada à covid-19. O presente estudo, em contrapartida, já parte de uma amostra mais específica, críticos com IRA dialítica, que apresentam elevada gravidade e alta prevalência de comorbidades justamente por serem fatores preditores de piores evoluções, sendo provável que, por tal motivo, não tenha sido possível demonstrar impacto em mortalidade. Além disso, há de se considerar o tamanho da amostra em curso, que pode não tenha conseguido refletir tal relação.

Nossa mortalidade foi bastante elevada, superior a muitas séries da literatura, com coorte mexicana evidenciado 43% de mortalidade,[185] 52,4% em estudo de dois centros em avaliação conjunta,[186] norte-americanas e brasileiras descrevendo de 51 a 97%[84,179,208] e em estudos chineses mortalidade de até 100%.[27,175, 213,236]

Pode-se inferir de tais dados que a literatura em relação ao SRA na covid-19 é limitada, com descrição frequente das modalidades dialíticas usadas de acordo com a experiência dos serviços ou limitações financeiras e de insumos, sem comparação entre os métodos e sem comprovação de superioridade entre eles. Ainda, carece de dados mais específicos quanto às doses de diálise prescritas e atingidas bem como, no contexto da covid-19, exploração de dados referentes à coagulação do sistema e impacto em termos de desfechos clinicamente relevantes.

Como principais achados da presente investigação pode-se citar que não houve diferença em termos de mortalidade com a indicação precoce do SRA, nem tampouco com os diferentes métodos dialíticos, corroborando dados prévios da literatura no contexto de IRA dialítica pré-pandemia da covid-19. No entanto, escores de gravidade clínica elevados (APACHE II e SOFA) e uso de corticoesteroide estiveram associados a maior risco de óbito, enquanto maior número de sessões de diálise, uso de IECA e histórico de etilismo foram associados a menor risco. Ainda, a despeito do controle metabólico adequado durante o período de SRA, tal fator não apresentou impacto em desfecho na presente população. É provável que tal efeito seja devido ao perfil de gravidade bastante elevado da população, situação na qual possivelmente o impacto da dose de diálise é questionável e provavelmente menos relevante, frente ao contexto clínico crítico do paciente.

Algumas questões relevantes para interpretação dos resultados do presente estudo devem ser consideradas. Este ensaio clínico randomizado foi desenvolvido durante o período pandêmico e, consequentemente, impôs diversas dificuldades, especialmente em termos de recursos materiais e humanos. Assim, dois fatos

importantes devem ser explorados e discutidos, sendo eles a cessação temporária da randomização a partir de abril de 2021 e as análises estatísticas por protocolo. Em vista das emergências sanitárias em curso no período do estudo, houve necessidade de cessação temporária da randomização, sendo excluídos 51 pacientes com IRA dialítica internados no período. Além disso, visando avaliar especificamente o papel do momento de indicação de diálise nos desfechos clínicos relevantes propostos neste estudo, realizou-se a análise dos dados por protocolo, no entanto, após a randomização entre os grupos de momento indicação (precoce e padrão), 21 pacientes alocados para o grupo precoce não tiveram o início do SRA conforme previsto em protocolo, por indisponibilidade de recursos materiais e humanos para realização de diálise, sendo necessário excluí-los das análises. Dessa forma, observou-se uma desproporção entre os grupos (47 indivíduos no grupo precoce *vs.* 69 no grupo padrão), o que pode justificar as diferenças constatadas em média de idade e comorbidades dos grupos, além de dificultar a interpretação final de impacto do momento de indicação do SRA na mortalidade hospitalar e em 60 dias, uma vez que não foi possível atingir o tamanho de amostra calculado para cada grupo.

Assim, como pontos de fragilidade do estudo pode-se citar sua característica unicêntrica e uni-mascarada, indisponibilidade de dados para cálculo de dose de diálise atingida nas terapias contínuas, além da necessidade de interrupção temporária das randomizações a partir de abril de 2021 e exclusões de pacientes randomizados para o grupo precoce pelos motivos anteriormente descritos.

Embora o momento de indicação de diálise não tenha apresentado impacto em mortalidade hospitalar e em 60 dias na presente amostra, observou-se, na regressão logística, p-valor limítrofe, sendo questionado se o número limitado de pacientes no grupo precoce (valor inferior ao cálculo mínimo de amostra para detecção de diferença esperada na pesquisa) pelos motivos previamente discutidos poderia justificar a falta de detecção de diferença estatisticamente significante.

Deve-se ressaltar, entretanto, que o estudo foi realizado durante o período de intensa demanda de recursos materiais e humanos, com colapso dos sistemas de saúde e necessidade de adequação das rotinas de estudo e pesquisa à assistência clínica excepcional do período pandêmico. Ainda, a despeito das limitações anteriormente descritas, o estudo trouxe dados importantes para a prática clínica, evidenciando a importância do SRA indicado em momento oportuno, com achados limítrofes para benefício de diálise precoce nesse contexto.

Como conclusão, apesar de suas limitações, este estudo mostra que não há benefício da indicação de diálise precoce em relação à indicação padrão nos pacientes com IRA grave pela covid-19.

REFERÊNCIAS

1. Fung TS, Liu DX. Similarities and Dissimilarities of COVID-19 and Other Coronavirus Diseases. Annu Rev Microbiol [Internet]. 2021 Oct 8; 75:19-47. doi: 10.1146/annurev-micro-110520-023212. Epub 2021 Jan 25. PMID: 33492978.

2. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenisis. Nat Rev Microbiol [Internet].2022; 20: 270–284. https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0.

3. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [Internet]. Genebra; 2015. Disponível em: https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-ilness-from-1-november-2002-to-31-july-2003

4. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. Kidney Int [Internet]. 2005 Feb;67(2):698–705. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x. PMID: 15673319; PMCID: PMC7112337.

5. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome: global summary and assessment of risk [Internet]. Genebra; 2022. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/364525/WHO-MERS-RA-2022.1-eng.pdf?sequence=1

6. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. Ann Intern Med [Internet]. 2014 Mar 18;160(6):389-97. doi: 10.7326/M13-2486. PMID: 24474051.

7. Chen YT, Shao SC, Lai EC, Hung MJ, Chen YC. Mortality rate of acute kidney injury in SARS, MERS, and COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. Crit Care [Internet]. 2020 Jul 16;24(1):439. doi: 10.1186/s13054-020-03134-8. PMID: 32677972; PMCID: PMC7364133.

8. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Manejo Clínico do Novo Coronavírus (COVID-19) na Atenção Básica. Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). Brasília (DF):Ministério da Saúde; 2020.

9. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. Nephron [Intenet]. 2020;144(5):213-221. doi: 10.1159/000507305. Epub 2020 Mar 23. PMID: 32203970; PMCID: PMC7179544.

10. Saad M, Omrani AS, Baig K, Bahloul A, Elzein F, Matin MA, et al. Clinical aspects and outcomes of 70 patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a single-center experience in Saudi Arabia. Int J Infect Dis [Internet]. 2014 Dec; 29:301-6. doi: 10.1016/j.ijid.2014.09.003. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25303830; PMCID: PMC7110769.

11. Huang JW, Chen KY, Tsai HB, Wu VC, Yang YF, Wu MS, et al; SARS Research Group; National Taiwan University College of Medicine; National Taiwan University Hospital. Acute renal failure in patients with severe acute respiratory syndrome. J Formos Med Assoc [Internet]. 2005 Dec;104(12):891-6. PMID: 16607445.Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16607445/

12. World Health Organization. WHO COVID-19 Dashboard [Internet]. Genebra;2023. Disponível em: https://covid19.who.int/

13. Organização Panamericana de Saúde. Folha informativa sobre COVID-19 [Internet].Washington(D.C.);2023. Disponível em: https://www.paho.org/pt/covid19.

14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretarias Estaduais de Saúde. Painel Coronavírus [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2023. Disponível em: https://covid.saude.gov.br/.

15. Siqueira CAS, Freitas YNL, Cancela MC, Carvalho M, Silva LP, Dantas NCD, et al. COVID-19 no Brasil: tendências, desafios e perspectivas após 18 meses de pandemia. Rev Panam Salud Publica [Internet]. 2022;46:e74.doi:https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.74

16. Mascarello KC,Vieira ACBC,Freitas PSS, Mocelin HJS, Maciel ELN. Anos potenciais de vida perdidos devido à COVID-19 no estado do Espírito Santo e mortalidade proporcional por idade. J Bras Pneumol. 2022;48(1):e20210489. doi:https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20210489. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/C848SSNf7pyjHr4f66WYkPS/?format=pdf&lang=pt

17. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas. Estatísticas do Registro Civil 2019/2021. Rio de Janeiro: IBGE; 2023.

18. Organização Panamericana de Saúde. Excesso de mortalidade associado à pandemia de COVID-19 foi de 14,9 milhões em 2020 e 2021.Washington (DC): PAHO;2022. Disponível em: https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2022-excesso-mortalidade-associado-pandemia-covid-19-foi-149-milhoes-em-2020-e-2021

19. Saraceni V, Cruz OG, Cavalcante JR, Vieira FMSB, Cardoso BB, Cruz DMO, et al. Excesso de mortalidade por todas as causas na pandemia de COVID-19 no município do Rio de Janeiro (RJ). Rev Bras Epidemiol. 2023;26:e230013. doi:https://doi.org/10.1590/1980-549720230013.2

20. Vestergaard LS, Nielsen J, Richter L, Schmid D, Bustos N, Braeye T, et al; ECDC Public Health Emergency Team for COVID-19; Excess all-cause mortality during the COVID-19 pandemic in Europe - preliminary pooled estimates from the EuroMOMO network, March to April 2020. Euro Surveill. 2020 Jul;25(26):2001214. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.26.2001214. PMID: 32643601; PMCID: PMC7346364.

21. Michelozzi P, de'Donato F, Scortichini M, De Sario M, Noccioli F, Rossi P, et al. Mortality impacts of the coronavirus disease (COVID-19) outbreak by sex and age: rapid mortality surveillance system, Italy, 1 February to 18 April 2020. Euro Surveill. 2020 May;25(19):2000620. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.19.2000620. PMID: 32431289; PMCID: PMC7238743.

22. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). COVID-19 in Latin America and the Caribbean: An overview of government responses to the crisis. Paris; 2020. Disponível em: https://read.oecd-ilibrary.org/view/?ref=129_129907-eae84sciov&title=COVID-19-in-Latin-Amercia-and-the-Caribbean_An-overview-of-government-responses-to-the-crisis)

23. Setel P, AbouZahr C, Atuheire EB, Bratschi M, Cercone E, Chinganya O, et al. Mortality surveillance during the COVID-19 pandemic. Bull World Health Organ. 2020 Jun 1;98(6):374. doi: 10.2471/BLT.20.263194. PMID: 32514207; PMCID: PMC7265935.

24. Marinho F,Torrens A,Teixeira R, França E, Nogales AM, Xavier D, et al;Vital Strategies. Aumento das mortes no Brasil, Regiões, Estados e Capitais em tempo de COVID-19: excesso de óbitos por causas naturais que não deveria ter acontecido [Internet]. São Paulo; 2020. Disponível em: https://www.vitalstrategies.org/wp-content/uploads/RMS_ExcessMortality_BR_Report-Portuguese.pdf

25. Miethke-Morais A, Cassenote A, Piva H, Tokunaga E, Cobello V, Rodrigues Gonçalves FA,et al.; HCFMUSP Covid-19 Study Group. COVID-19-related hospital cost-outcome analysis: The impact of clinical and demographic factors. Braz J Infect Dis. 2021 Jul-Aug;25(4):101609. doi:https://doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101609. Disponível em: https://www.scielo.br/j/bjid/a/mxcHrDBVJfzKygXfZB3YdsQ/

26. Di Fusco M, Shea KM, Lin J, Nguyen JL, Angulo FJ, Benigno M, et al. Health outcomes and economic burden of hospitalized COVID-19 patients in the United States. J Med Econ. 2021 Jan-Dec;24(1):308-317. doi: 10.1080/13696998.2021.1886109. PMID: 33555956.

27. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z,et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Epub 2020 Mar 11. Erratum in: Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30606-1. Erratum in: Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30638-3. PMID: 32171076; PMCID: PMC7270627.

28. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q,He J-x, et al, for the China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020 Feb 28; 382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.

29. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA [Internet]. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1113. doi: 10.1001/jama.2021.2336. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.

30. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med [Internet]. 2020 Jul 1;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: JAMA Intern Med. 2020 Jul 1;180(7):1031. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.1429. PMID: 32167524; PMCID: PMC7070509.

31. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ [Internet]. 2020 May 22;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966. PMID: 32444366; PMCID: PMC7243801.

32. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol [Internet]. 2020 Mar;21(3):335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32066541; PMCID: PMC7159000.

33. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. J Med Virol [Internet]. 2020 Jun;92(6):612-617. doi: 10.1002/jmv.25735. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32108351; PMCID: PMC7228255.

34. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA [Internet]. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648. PMID: 32091533.

35. Souza CDF, Paiva JPS, Leal TC, Silva LF, Santos LG. Spatiotemporal evolution of case fatality rates of COVID-19 in Brazil. J Bras Pneumol [Internet]. 2020;46(4): e20200208.doi.org/10.36416/1806-3756/e20200208 Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/bBv9xVPJX3YqFXftJvxGcYq/?lang=en.

36. Shi C, Wang L, Ye J, Gu Z, Wang S, Xia J, et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2021 Jul 8;21(1):663. doi: 10.1186/s12879-021-06369-0. PMID: 34238232; PMCID: PMC8264491.

37. Undurraga EA, Chowell G, Mizumoto K. COVID-19 case fatality risk by age and gender in a high testing setting in Latin America: Chile, March-August 2020. Infect Dis Poverty [Internet]. 2021 Feb 3;10(1):11. doi: 10.1186/s40249-020-00785-1. PMID: 33531085; PMCID: PMC7854021.

38. Loomba RS, Aggarwal G, Aggarwal S, Flores S, Villarreal EG, Farias JS, et al. Disparities in case frequency and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) among various states in the United States. Ann Med. 2021 Dec;53(1):151-159. doi: 10.1080/07853890.2020.1840620. PMID: 33138653; PMCID: PMC7877922.

39. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. Viruses. 2019 Jan 14;11(1):59. doi: 10.3390/v11010059. PMID: 30646565; PMCID: PMC6357155.

40. Sharma J, Rajput R, Bhatia M, Arora P, Sood V. Clinical Predictors of COVID-19 Severity and Mortality: A Perspective. Front Cell Infect Microbiol. 2021 Oct 25; 11:674277. doi: 10.3389/fcimb.2021.674277. PMID: 34760713; PMCID: PMC8573222.

41. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center: Maps &Trends - Mortality Analyses [Internet]. Baltimore; 2023. Disponível em: https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality.

42. Zamoner W, Santos CADS, Magalhães LE, de 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 Feb 9; 8:622577. doi: 10.3389/fmed.2021.622577. PMID: 33634152; PMCID: PMC7900413.

43. Magalhães LE, de Oliveira PGS, Favarin AJ, Yuasa BK, Cardoso PA, Zamoner W, et al. Acute kidney injury in coronavirus infectious disease: a study of incidence, risk factors, and prognosis during the first wave of the disease in Brazil. Int Urol Nephrol. 2023 Jun;55(6):1501-1508. doi: 10.1007/s11255-022-03454-4. Epub 2022 Dec 30. PMID: 36583822; PMCID: PMC9801153.

44. Yuasa BK, Magalhães LE, de 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 [Internet]. 2022 May 9; 2:896891. doi: 10.3389/fneph.2022.896891. PMID: 37675003; PMCID: PMC10479590.

45. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020 Jul 1;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950. PMID: 32211816; PMCID: PMC7097841.

46. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. Lancet Haematol. 2020 Sep;7(9):e671-e678. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30217-9. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32659214; PMCID: PMC7351397.

47. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. medRxiv; 2020. DOI: 10.1101/2020.02.08.20021212.

48. Xie Y, Wang X, Yang P, Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020 Mar 16;2(2):e200067. doi: 10.1148/ryct.2020200067. PMID: 33778561; PMCID: PMC7233431.

49. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32192578; PMCID: PMC7270045.

50. Coperchini F, Chiovato L, Croce L, Magri F, Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system. Cytokine Growth Factor Rev. 2020 Jun; 53:25-32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003. Epub 2020 May 11. PMID: 32446778; PMCID: PMC7211650.

51. Ruscitti P, Berardicurti O, Iagnocco A, Giacomelli R. Cytokine storm syndrome in severe COVID-19. Autoimmun Rev. 2020 Jul;19(7):102562. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102562. Epub 2020 May 3. PMID: 32376400; PMCID: PMC7252135.

52. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, et al. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. Front Immunol. 2020 Jul 10;11:1648. doi: 10.3389/fimmu.2020.01648. PMID: 32754159; PMCID: PMC7365905.

53. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med. 2020 May;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. Epub 2020 Mar 3. Erratum in: Intensive Care Med. 2020 Jun;46(6):1294-1297. doi: 10.1007/s00134-020-06028-z. PMID: 32125452; PMCID: PMC7080116.

54. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):496. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30252-X. PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.

55. Marik PE, Iglesias J, Varon J, Kory P. A scoping review of the pathophysiology of COVID-19. Int J Immunopathol Pharmacol. 2021 Jan-Dec;35:20587384211048026. doi: 10.1177/20587384211048026. PMID: 34569339; PMCID: PMC8477699.

56. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651; PMCID: PMC7102627.

57. Ministério da Saúde. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de Manejo Clínico do Novo Coronavírus (COVID-19) na Atenção especializada. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manejo_clinico_covid-19_atencao_especializada.pdf.

58. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. 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. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32236644; PMCID: PMC7106051.

59. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020 Apr;46(4):586-590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32125455; PMCID: PMC7079879.

60. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020 May;97(5):829-838. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32247631; PMCID: PMC7110296.

61. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 2020 May 5;172(9):577-582. doi: 10.7326/M20-0504. Epub 2020 Mar 10. PMID: 32150748; PMCID: PMC7081172

62. Goh KJ, Choong MC, Cheong EH, Kalimuddin S, Duu Wen S, Phua GC, et al. Rapid Progression to Acute Respiratory Distress Syndrome: Review of Current Understanding of Critical Illness from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. Ann Acad Med Singap. 2020 Mar 16;49(3):108-118. PMID: 32200400.

63. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care. 2007;11(2):R31. doi: 10.1186/cc5713. PMID: 17331245; PMCID: PMC2206446.

64. Lee BJ, Hsu CY. Acute kidney injury is important in the hospital and afterward. J Hosp Med. 2017 Feb;12(2):126-127. doi: 10.12788/jhm.2691. PMID: 28182808; PMCID: PMC5443712.

65. Rewa O, Bagshaw SM. Acute kidney injury-epidemiology, outcomes and economics. Nat Rev Nephrol. 2014 Apr;10(4):193-207. doi: 10.1038/nrneph.2013.282. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24445744.

66. Melo FAF, Macedo E, Fonseca Bezerra AC, Melo WAL, Mehta RL, Burdmann EA, et al.. A systematic review and meta-analysis of acute kidney injury in the intensive care units of developed and developing countries. PLoS One. 2020 Jan 17;15(1):e0226325. doi: 10.1371/journal.pone.0226325. PMID: 31951618; PMCID: PMC6968869.

67. Lombardi R, Ferreiro A, Claure-Del Granado R, Burdmann EA, Rosa-Diez G, Yu L, et al; EPILAT-ITA Study Group. EPILAT-IRA Study: A contribution to the understanding of the epidemiology of acute kidney injury in Latin America. PLoS One. 2019 Nov 14;14(11):e0224655. doi: 10.1371/journal.pone.0224655. PMID: 31725746; PMCID: PMC6855418.

68. Silver SA, Chertow GM. The Economic Consequences of Acute Kidney Injury. Nephron. 2017;137(4):297-301. doi: 10.1159/000475607. Epub 2017 Jun 9. PMID: 28595193; PMCID: PMC5743773.

69. Srisawat N, Lawsin L, Uchino S, Bellomo R, Kellum JA; BEST Kidney Investigators. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) study. Crit Care. 2010;14(2):R46. doi: 10.1186/cc8933. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20346163; PMCID: PMC2887158.

70. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, Abulfaraj M, Alqahtani F, Koulouridis I, et al.; Acute Kidney Injury Advisory Group of the American Society of Nephrology. World incidence of AKI: a meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Sep;8(9):1482-93. doi: 10.2215/CJN.00710113. Epub 2013 Jun 6. Erratum in: Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Jun 6;9(6):1148. PMID: 23744003; PMCID: PMC3805065.

71. Chang CH, Fan PC, Chang MY, Tian YC, Hung CC, Fang JT, et al. Acute kidney injury enhances outcome prediction ability of sequential organ failure assessment score in critically ill patients. PLoS One. 2014 Oct 3;9(10):e109649. doi: 10.1371/journal.pone.0109649. PMID: 25279844; PMCID: PMC4184902.

72. Caires RA, Abdulkader RCRM, Costa E Silva VT, Ferreira GS, Burdmann EA, Yu L, et al. Sustained low-efficiency extended dialysis (SLED) with single-pass batch system in critically-ill patients with acute kidney injury (AKI). J Nephrol. 2016 Jun;29(3):401-409. doi: 10.1007/s40620-015-0224-y. Epub 2015 Aug 23. PMID: 26298845.

73. Himmelfarb J, Ikizler TA. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. Kidney Int. 2007 May;71(10):971-6. doi: 10.1038/sj.ki.5002224. Epub 2007 Mar 28. PMID: 17396117.

74. Bellomo R, Ronco C, Mehta RL, Asfar P, Boisramé-Helms J, Darmon M, et al. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. Ann Intensive Care. 2017 Dec;7(1):49. doi: 10.1186/s13613-017-0260-y. Epub 2017 May 4. PMID: 28474317; PMCID: PMC5418176.

75. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. Intensive Care Med. 2017 Jun;43(6):816-828. doi: 10.1007/s00134-017-4755-7. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28364303.

76. Siew ED, Davenport A. The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? Kidney Int. 2015 Jan;87(1):46-61. doi: 10.1038/ki.2014.293. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25229340; PMCID: PMC4281297.

77. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. Intensive Care Med. 2015 Aug;41(8):1411-23. doi: 10.1007/s00134-015-3934-7. Epub 2015 Jul 11. PMID: 26162677.

78. Girling BJ, Channon SW, Haines RW, Prowle JR. Acute kidney injury and adverse outcomes of critical illness: correlation or causation? Clin Kidney J. 2019 Nov 18;13(2):133-141. doi: 10.1093/ckj/sfz158. PMID: 32296515; PMCID: PMC7147312.

79. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, Bailey M, Johnson DW, Polkinghorne KR, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. Kidney Int. 2019 Jan;95(1):160-172. doi: 10.1016/j.kint.2018.08.036. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30473140.

80. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 1–138. doi:10.1038/kisup.2012.3

81. 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 Jun 18;24(1):356. doi: 10.1186/s13054-020-03065-4. PMID: 32552872; PMCID: PMC7300374.

82. Ali H, Daoud A, Mohamed MM, Salim SA, Yessayan L, Baharani J, et al. Survival rate in acute kidney injury superimposed COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Ren Fail. 2020 Nov;42(1):393-397. doi: 10.1080/0886022X.2020.1756323. PMID: 32340507; PMCID: PMC7241495.

83. Konnur A, Rao G, Jayaprakash B. A study of the course and outcome of COVID-19 patients with acute kidney injury admitted in an intensive care unit. Int JAdv Med. 2022 May;9(5):564-570.doi: https://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam2022109010.18203/2349-3933.ijam20221090?

84. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW; the Northwell COVID-19 Research Consortium; Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020 May 26;323(20):2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775. Erratum in: JAMA. 2020 May 26;323(20):2098. doi: 10.1001/jama.2020.7681. PMID: 32320003; PMCID: PMC7177629.

85. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020 Jun 6;395(10239):1763-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2. Epub 2020 May 19. PMID: 32442528; PMCID: PMC7237188.

86. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al.; Northwell COVID-19 Research Consortium; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney Int. 2020 Jul;98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006. Epub 2020 May 16. PMID: 32416116; PMCID: PMC7229463.

87. Koyner JL, Mackey RH, Rosenthal NA, Carabuena LA, Kampf JP, McPherson P, et al. Outcomes, Healthcare Resource Utilization, and Costs of Overall, Community-Acquired, and Hospital-Acquired Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients. J Health Econ Outcomes Res. 2023 Feb 23;10(1):31-40. doi: 10.36469/001c.57651. PMID: 36852155; PMCID: PMC9961448.

88. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA. 2005 Aug 17;294(7):813-8. doi: 10.1001/jama.294.7.813. PMID: 16106006.

89. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. Lancet Respir Med. 2020 Jul;8(7):738-742. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30229-0. Epub 2020 May 14. PMID: 32416769; PMCID: PMC7255232..

90. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Lancet. 2020 May 2;395(10234):1417-1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32325026; PMCID: PMC7172722.

91. Legrand, M., Bell, S., Forni, L. et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* .2021;**17**, 751–764.doi: https://doi.org/10.1038/s41581-021-00452-0.

92. Pecly IMD, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Diniz PHP,et al. A review of Covid-19 and acute kidney injury: from pathophysiology to clinical results. J Bras Nefrol. 2021 Oct-Dec;43(4):551-571. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0204. PMID: 34057983; PMCID: PMC8940122.

93. Cao M, Zhang D, Wang Y, Lu Y, Zhu X, Li Y, et al. Clinical Features of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. medRxiv [Preprint]. 2020 Mar 6:2020.03.04.20030395. doi: 10.1101/2020.03.04.20030395. PMID: 32511465; PMCID: PMC7255784.

94. Hofmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (COVID-19) uses the SARS-1 coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. bioRxiv 2020.01.31.929042. doi: https://doi.org/10.1101/2020.01.31.929042.

95. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. Kidney Int. 2020 Jul;98(1):219-227. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003. Epub 2020 Apr 9. PMID: 32327202; PMCID: PMC7194105.

96. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. Nat Rev Nephrol. 2020 Jun;16(6):308-310. doi: 10.1038/s41581-020-0284-7. PMID: 32273593; PMCID: PMC7144544.

97. Rodrigues CE, Endre ZH. Definitions, phenotypes, and subphenotypes in acute kidney injury-Moving towards precision medicine. Nephrology (Carlton). 2023 Feb;28(2):83-96. doi: 10.1111/nep.14132. Epub 2022 Nov 25. PMID: 36370326; PMCID: PMC10100386.

98. Endre ZH, Mehta RL. Identification of acute kidney injury subphenotypes. Curr Opin Crit Care. 2020 Dec;26(6):519-524. doi: 10.1097/MCC.0000000000000772. PMID: 33044239; PMCID: PMC8168924.

99. Cardoso, PA, Yuasa BK, Magalhães LE, de Oliveira PGS, Favarin AJ, Zamoner W, et al. Impact of Clinical Aspects and Pathophysiology Mechanisms of Acute Kidney Injury on Outcomes of Patients Affected by COVID-19—A Retrospective Cohort Study. *COVID.* 2024; *4 (8)*:1147-1156. https://doi.org/10.3390/covid4080080

100. Macedo E, Mehta RL. Timing of dialysis initiation in acute kidney injury and acute-on-chronic renal failure. Semin Dial. 2013 Nov-Dec;26(6):675-81. doi: 10.1111/sdi.12128. Epub 2013 Sep 9. PMID: 24016050.

101. Annigeri RA, Ostermann M, Tolwani A, Vazquez-Rangel A, Ponce D, Bagga A, et al.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. PMCID: PMC5678608.

102. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefreve L, Pons B, Boulet E, et al. Initiation strategies for renal- replacement therapy in the intensive care unit. N Engl J Med. 2016; 375 (2): 122–33. doi: 10.1056/NEJMoa1603017

103. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 May 24-31;315(20):2190-9. doi: 10.1001/jama.2016.5828. PMID: 27209269.

104. STARRT-AKI Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; United Kingdom Critical Care Research Group; Canadian Nephrology Trials Network; Irish Critical Care Trials Group; Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NKJ, Bellomo R, da Costa BR, Dreyfuss D, et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. N Engl J Med. 2020 Jul 16;383(3):240-251. doi: 10.1056/NEJMoa2000741. Erratum in: N Engl J Med. 2020 Jul 30;383(5):502. doi: 10.1056/NEJMx200016. PMID: 32668114.

105. Bagshaw SM, Darmon M, Ostermann M, Finkelstein FO, Wald R, Tolwani AJ, et al. Current state of the art for renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury. Intensive Care Med. 2017 Jun;43(6):841-854. doi: 10.1007/s00134-017-4762-8. Epub 2017 Mar 13. PMID: 28289816.

106. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al; IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Network. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. N Engl J Med. 2018 Oct 11;379(15):1431-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1803213. PMID: 30304656.

107. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1949-1964. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32563-2. PMID: 31777389.

108. Forni LG, Chawla L, Ronco C. Precision and improving outcomes in acute kidney injury: Personalizing the approach. J Crit Care. 2017 Feb;37:244-245. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.08.027. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27663297.

109. Lumlertgul N, Peerapornratana S, Trakarnvanich T, Pongsittisak W, Surasit K, Chuasuwan A, et al; FST Study Group. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial). Crit Care. 2018 Apr 19;22(1):101. doi: 10.1186/s13054-018-2021-1. PMID: 29673370; PMCID: PMC5909278.

110. Macedo E, Mehta RL. When should renal replacement therapy be initiated for acute kidney injury? Semin Dial. 2011 Mar-Apr;24(2):132-7. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00838.x. PMID: 21517977.

111. Pan HC, Chen YY, Tsai IJ, Shiao CC, Huang TM, Chan CK, et al. Accelerated versus standard initiation of renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of RCT studies. Crit Care. 2021 Jan 5;25(1):5. doi: 10.1186/s13054-020-03434-z. PMID: 33402204; PMCID: PMC7784335.

112. Fayad AI, Buamscha DG, Ciapponi A. Timing of kidney replacement therapy initiation for acute kidney injury. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Nov 23;11(11):CD010612. DOI: 10.1002/14651858.CD010612.pub3PMID: 36416787. PMCID: PMC9683115

113. Messmer AS, Zingg C, Müller M, Gerber JL, Schefold JC, Pfortmueller CA. Fluid Overload and Mortality in Adult Critical Care Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Crit Care Med. 2020 Dec;48(12):1862-1870. doi: 10.1097/CCM.0000000000004617. PMID: 33009098.

114. Ponce D, Abrão JM, Albino BB, Balbi AL. Extended daily dialysis in acute kidney injury patients: metabolic and fluid control and risk factors for death. PLoS One. 2013 Dec 11;8(12):e81697. doi: 10.1371/journal.pone.0081697. PMID: 24349114; PMCID: PMC3859511.

115. Bagshaw SM, Wald R, Barton J, Burns KE, Friedrich JO, House AA, et al. Clinical factors associated with initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury-a prospective multicenter observational study. J Crit Care. 2012 Jun;27(3):268-75. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.06.003. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21798709.

116. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. Crit Care. 2008;12(3):R74. doi: 10.1186/cc6916. Epub 2008 Jun 4. PMID: 18533029; PMCID: PMC2481469.

117. Han F, Sun R, Ni Y, Hu X, Chen X, Jiang L, et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Med Sci. 2015 Mar;349(3):199-205. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000379. PMID: 25494217.

118. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al; Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) Investigators. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. J Crit Care. 2009 Mar;24(1):129-40. doi: 10.1016/j.jcrc.2007.12.017. Epub 2008 Apr 18. PMID: 19272549.

119. Annigeri RA, Nandeesh V, Karuniya R, Rajalakshmi S, Venkataraman R, Ramakrishnan N. Impact of dialysis practice patterns on outcomes in acute kidney injury in Intensive Care Unit. Indian J Crit Care Med. 2016 Jan;20(1):14-20. doi: 10.4103/0972-5229.173682. PMID: 26955212; PMCID: PMC4759988.

120. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):344-53. doi: 10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a. PMID: 16424713.

121. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, et al; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. Kidney Int. 2009 Aug;76(4):422-7. doi: 10.1038/ki.2009.159. Epub 2009 May 13. PMID: 19436332.

122. Claure-Del Granado R, Mehta RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. BMC Nephrol. 2016 Aug 2;17(1):109. doi: 10.1186/s12882-016-0323-6. PMID: 27484681; PMCID: PMC4970195.

123. 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 doi: 10.4172/2161-0959.1000321.

124. Wald R,Kirkham B, Costa BR, Ghamarian E, Adhikari NKJ, Beaubien-Souligny W,et al. Fluid balance and renal replacement therapy initiation strategy: a secondary analysis of the STARRT-AKI trial. *Crit Care.2022;* **26**, 360. doi:https://doi.org/10.1186/s13054-022-04229-0.

125. Fathima N, Kashif T, Janapala RN, Jayaraj JS, Qaseem A. Single-best Choice Between Intermittent Versus Continuous Renal Replacement Therapy: A Review. Cureus. 2019 Sep 3;11(9):e5558. doi: 10.7759/cureus.5558. PMID: 31695978; PMCID: PMC6820322.

126. Reis T, Colares VS, Rocha E, Younes-Ibrahim M, de Lima EQ,Andrade LC, et al. Injúria renal aguda e métodos de suporte: padronização da nomenclatura. Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.) 2022;44(3):434-442. 10.1590/2175-8239-JBN-2021-0284pt.

127. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jul 18;(3):CD003773. doi: 10.1002/14651858.CD003773.pub3. PMID: 17636735.

128. Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. N Engl J Med. 2012 Dec 27;367(26):2505-14. doi: 10.1056/NEJMct1206045. PMID: 23268665.

129. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. JAMA. 2008 Feb 20;299(7):793-805. doi: 10.1001/jama.299.7.793. PMID: 18285591.

130. Teo BW, Messer JS, Chua HR, How P, Demirjian S. Terapias de Substituição Renal Contínua. In: Dauguirdas JT; Blake PG, Ing TS. Manual de Diálise. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.p.216-245.

131. Freitas FM, Zamoner W, Garms DSS, de Oliveira MG, Balbi AL, Ponce D. The use of antimicrobials in septic patients with acute kidney injury. J Bras Nefrol 2017;39(3):323-328.doi: https://doi.org/10.5935/0101-2800.20170055.

132. Kielstein JT, Schiffer M, Hafer C. Back to the future: extended dialysis for treatment of acute kidney injury in the intensive care unit. J Nephrol. 2010 Sep-Oct;23(5):494-501. PMID: 20853250.

133. Berbece AN, Richardson RM. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal. Kidney Int. 2006 Sep;70(5):963-8. doi: 10.1038/sj.ki.5001700. Epub 2006 Jul 19. PMID: 16850023.

134. Morgera S, Haase M, Kuss T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Melzer C, et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. Crit Care Med. 2006 Aug;34(8):2099-104. doi: 10.1097/01.CCM.0000229147.50592.F9. PMID: 16763508.

135. Morgera S, Slowinski T, Melzer C, Sobottke V, Vargas-Hein O, Volk T, et al. Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. Am J Kidney Dis. 2004 Mar;43(3):444-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.11.006. PMID: 14981602.

136. Marshall MR, Golper TA. Low-efficiency acute renal replacement therapy: role in acute kidney injury. Semin Dial. 2011 Mar-Apr;24(2):142-8. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00829.x. PMID: 21517979.

137. Fliser D, Kielstein JT. Technology Insight: treatment of renal failure in the intensive care unit with extended dialysis. Nat Clin Pract Nephrol. 2006 Jan;2(1):32-9. doi: 10.1038/ncpneph0060. PMID: 16932387.

138. Zhang L, Yang J, Eastwood GM, Zhu G, Tanaka A, Bellomo R. Extended Daily Dialysis Versus Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2015 Aug;66(2):322-30. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.328. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25843704.

139. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. Am J Kidney Dis. 2002 Nov;40(5):875-85. doi: 10.1053/ajkd.2002.36318. PMID: 12407631.

140. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al;Hemodiafe Study Group. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. Lancet. 2006 Jul 29;368(9533):379-85. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69111-3. PMID: 16876666.

141. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2005 Aug;20(8):1630-7. doi: 10.1093/ndt/gfh880. Epub 2005 May 10. PMID: 15886217.

142. Fieghen H, Wald R, Jaber BL. Renal replacement therapy for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2009;112(4):c222-9. doi: 10.1159/000224788. Epub 2009 Jun 16. PMID: 19546581.

143. Schefold JC, von Haehling S, Pschowski R, Bender T, Berkmann C, Briegel S, et al. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. Crit Care. 2014 Jan 10;18(1):R11. doi: 10.1186/cc13188. PMID: 24405734; PMCID: PMC4056033.

144. Schneider AG, Bagshaw SM. Effects of renal replacement therapy on renal recovery after acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2014;127(1-4):35-41. doi: 10.1159/000363671. Epub 2014 Sep 24. PMID: 25343818.

145. David S, Thamm K, Schmidt BMW, Falk CS, Kielstein JT. Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient. J Intensive Care. 2017 Jan 21;5:12. doi: 10.1186/s40560-017-0208-1. PMID: 28127437; PMCID: PMC5251288.

146. Villa G, Zaragoza JJ, Sharma A, Neri M, De Gaudio AR, Ronco C. Cytokine removal with high cut-off membrane: review of literature. Blood Purif. 2014;38(3-4):167-73. doi: 10.1159/000369155. Epub 2014 Dec 3. PMID: 25471681.

147. Chelazzi C, Giugni D, Giannoni C, Villa G, De Gaudio AR: Use of continuous venovenous hemodiafiltration with a high cutoff membrane in a patient with severe acute pancreatitis. OJNeph. 2012 Dec;2(4):78-81.doi: 10.4236/ojneph.2012.24013

148. Ponce D, Zamoner W, Magalhães LE, de Oliveira PGS, Polla P, Barbosa AN,et al. Kinetics of Plasma Cytokines During Two Different Modalities of Extracorporeal Blood Purification in the Critically Ill Covid 19 Patients: A Cohort Study. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2022 Nov 2;15:309-317. doi: 10.2147/IJNRD.S382776. PMID: 36349308; PMCID: PMC9637342.

149. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância epidemiológica: emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – covid-19. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/coronavirus/guia-de-vigilancia-epidemiologica-covid-19_2021.pdf/view.

150. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM, Shaw AD, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. Crit Care. 2013 Sep 20;17(5):R207. doi: 10.1186/cc13015. PMID: 24053972; PMCID: PMC4057505.

151. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network; Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. N Engl J Med.2008 Jul 3; 359(1):7–20. doi: 10.1056/NEJMoa0802639. PMID: 18492867. PMCID: PMC2574780

152. RENAL Replacement Therapy Study Investigators; Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. N Engl J Med. 2009 Oct 22;361(17):1627-38. doi: 10.1056/NEJMoa0902413. PMID: 19846848.

153. Liaño F, Gallego A, Pascual J, García-Martín F, Teruel JL, Marcén R, et al. Prognosis of acute tubular necrosis: an extended prospectively contrasted study. Nephron. 1993;63(1):21-31. doi: 10.1159/000187139. PMID: 8446248.

154. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. JAMA. 2001 Oct 10;286(14):1754-8. doi: 10.1001/jama.286.14.1754. PMID: 11594901.

155. Wagner DP, Draper EA. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II) and Medicare reimbursement. Health Care Financ Rev. 1984;Suppl(Suppl):91-105. PMID: 10311080; PMCID: PMC4195105.

156. Schiffl H. Discontinuation of renal replacement therapy in critically ill patients with severe acute kidney injury: predictive factors of renal function recovery. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30073616.

157. Hopewell S, Hirst A, Collins GS, Mallett S, Yu L-M, Altman DG. Reporting of participant flow diagrams in published reports of randomized trials. *Trials* 12, 253 (2011). https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-253

158. Brasil. Resolução no.466, 12 Dez 2012. Diário Oficial da União. 13 Jun 2013. Seç.1, p.59.

159. Telenti A, Arvin A, Corey L, Corti D, Diamond MS, García-Sastre A, et al. After the pandemic: perspectives on the future trajectory of COVID-19. Nature. 2021 Aug;596(7873):495-504. doi: 10.1038/s41586-021-03792-w. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34237771.

160. Cohen C, Pulliam J. COVID-19 infection, reinfection, and the transition to endemicity. Lancet. 2023 Mar 11;401(10379):798-800. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02634-4. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36930672; PMCID: PMC9934854.

161. Biancolella M, Colona VL, Mehrian-Shai R, Watt JL, Luzzatto L, Novelli G,et al. COVID-19 2022 update: transition of the pandemic to the endemic phase. Hum Genomics. 2022 Jun 1;16(1):19. doi: 10.1186/s40246-022-00392-1. PMID: 35650595; PMCID: PMC9156835.

162. Are EB, Song Y, Stockdale JE, Tupper P, Colijn C. COVID-19 endgame: From pandemic to endemic? Vaccination, reopening and evolution in low- and high-vaccinated populations. J Theor Biol. 2023 Feb 21;559:111368. doi: 10.1016/j.jtbi.2022.111368. Epub 2022 Nov 24. PMID: 36436733; PMCID: PMC9686052.

163. COVID-19 Forecasting Team. Past SARS-CoV-2 infection protection against re-infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2023 Mar 11;401(10379):833-842. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02465-5. Epub 2023 Feb 16. PMID: 36930674; PMCID: PMC9998097.

164. Neugarten J, Golestaneh L. Female sex reduces the risk of hospital-associated acute kidney injury: a meta-analysis. BMC Nephrol. 2018 Nov 8;19(1):314. doi: 10.1186/s12882-018-1122-z. PMID: 30409132; PMCID: PMC6225636.

165. He W, Liu X, Hu B, Li D, Chen L, Li Y, et al. Gender and Ethnic Disparities of Acute Kidney Injury in COVID-19 Infected Patients: A Literature Review. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Jan 13;11:778636. doi: 10.3389/fcimb.2021.778636. PMID: 35145920; PMCID: PMC8823179.

166. Toth-Manikowski SM, Caldwell J, Joo M, Chen J, Meza N, Bruinius J, et al; STOP-COVID Investigators. Sex-related differences in mortality, acute kidney injury, and respiratory failure among critically ill patients with COVID-19. Medicine (Baltimore). 2021 Dec 17;100(50):e28302. doi: 10.1097/MD.0000000000028302. PMID: 34918709; PMCID: PMC8677989.

167. Fisher M, Neugarten J, Bellin E, Yunes M, Stahl L, Johns TS, et al. AKI in Hospitalized Patients with and without COVID-19: A Comparison Study. J Am Soc Nephrol. 2020 Sep;31(9):2145-2157. doi: 10.1681/ASN.2020040509. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32669322; PMCID: PMC7461660.

168. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al; on behalf of the Mount Sinai COVID Informatics Center (MSCIC). AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. J Am Soc Nephrol. 2021 Jan;32(1):151-160. doi: 10.1681/ASN.2020050615. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32883700; PMCID: PMC7894657.

169. Samaan F, Freitas RAP, Viana R, Gâmbaro L, Cunha K, Vieira TD, et al. Critically ill patients with COVID-19-associated acute kidney injury treated with kidney replacement therapy: Comparison between the first and second pandemic waves in São Paulo, Brazil. PLoS One. 2023 Nov 3;18(11):e0293846. doi: 10.1371/journal.pone.0293846. PMID: 37922282; PMCID: PMC10624321.

170. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. Nat Rev Nephrol. 2020 Dec;16(12):747-764. doi: 10.1038/s41581-020-00356-5. Epub 2020 Oct 15. Erratum in: Nat Rev Nephrol. 2020 Dec;16(12):765. doi: 10.1038/s41581-020-00372-5. PMID: 33060844; PMCID: PMC7561246.

171. Charoenngam N, Ilori TO, Holick MF, Hochberg NS, Apovian CM. Self-identified Race and COVID-19-Associated Acute Kidney Injury and Inflammation: a Retrospective Cohort Study of Hospitalized Inner-City COVID-19 Patients. J Gen Intern Med. 2021 Nov;36(11):3487-3496. doi: 10.1007/s11606-021-06931-1. Epub 2021 Jun 7. PMID: 34100227; PMCID: PMC8183592.

172. Nimkar A, Naaraayan A, Hasan A, Pant S, Durdevic M, Suarez CN, et al. Incidence and Risk Factors for Acute Kidney Injury and Its Effect on Mortality in Patients Hospitalized From COVID-19. Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes. 2020 Dec;4(6):687-695. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.07.003. Epub 2020 Jul 19. PMID: 32838205; PMCID: PMC7368916.

173. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. BMJ. 2020 May 29;369:m1996. doi: 10.1136/bmj.m1996. PMID: 32471884; PMCID: PMC7256651.

174. Jewell PD, Bramham K, Galloway J, Post F,Norton S, Teo J, et al. COVID-19-related acute kidney injury; incidence, risk factors and outcomes in a large UK cohort. BMC Nephrol 22, 359 (2021). COVID-19-related acute kidney injury; incidence, risk factors and outcomes in a large UK cohort. *BMC Nephrol.2021;* **22**, 359.doi: https://doi.org/10.1186/s12882-021-02557-x.

175. Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al; and the STOP-COVID Investigators. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. J Am Soc Nephrol. 2021 Jan;32(1):161-176. doi: 10.1681/ASN.2020060897. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33067383; PMCID: PMC7894677.

176. Neves PDMM, Sato VAH, Mohrbacher S, Ferreira BMC, Oliveira ÉS, Pereira LVB, et al. Acute Kidney Injury Due to COVID-19 in Intensive Care Unit: An Analysis From a Latin-American Center. Front Med (Lausanne). 2021 Jun 4;8:620050. doi: 10.3389/fmed.2021.620050. PMID: 34150790; PMCID: PMC8211765.

177. Ponce D, Zamoner W, Batistoco MM, Balbi A. Changing epidemiology and outcomes of acute kidney injury in Brazilian patients: a retrospective study from a teaching hospital. Int Urol Nephrol. 2020 Oct;52(10):1915-1922. doi: 10.1007/s11255-020-02512-z. Epub 2020 Jun 3. PMID: 32495022.

178. Ostermann M, Joannidis M, Pani A, Floris M, De Rosa S, Kellum JA, et al; 17th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Consensus Group. Patient Selection and Timing of Continuous Renal Replacement Therapy. Blood Purif. 2016;42(3):224-37. doi: 10.1159/000448506. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27561956.

179. Stevens JS, King KL, Robbins-Juarez SY, Khairallah P, Toma K, Alvarado Verduzco H, et al. High rate of renal recovery in survivors of COVID-19 associated acute renal failure requiring renal replacement therapy. PLoS One. 2020 Dec 28;15(12):e0244131. doi: 10.1371/journal.pone.0244131. PMID: 33370368; PMCID: PMC7769434.

180. Wilbers TJ, Koning MV. Renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19: A retrospective study investigating mortality, renal recovery and filter lifetime. J Crit Care. 2020 Dec;60:103-105. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.07.025. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32795841; PMCID: PMC7391167.

181. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Chalikonda DM, Arthur JM, Shaw AD, et al. Furosemide Stress Test and Biomarkers for the Prediction of AKI Severity. J Am Soc Nephrol. 2015 Aug;26(8):2023-31. doi: 10.1681/ASN.2014060535. Epub 2015 Feb 5. PMID: 25655065; PMCID: PMC4520172.

182. Qian J, Wang M, You H, Luo J, Li S, Chen S, et al. Early Renal-Replacement Therapy May Reduce the All-Cause Mortality of Severe COVID-19: An Observational Cohort Study. Blood Purif. 2022;51(12):1006-1014. doi: 10.1159/000524229. Epub 2022 May 6. PMID: 35526521; PMCID: PMC9148880.

183. Almeida CAP, de Oliveira MFA, Teixeira AM, Cabrera CPS, Smolentzov I, Reichert BV, et al. Kidney Replacement Therapy in COVID-19-Related Acute Kidney Injury: the Importance of Timing. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2024.01.13.24301272. Disponível em: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.01.13.24301272v1.full

184. Fisher R, Clarke J, Al-Arfi K, Saha R, Lioudaki E, Mehta R, et al. Provision of acute renal replacement therapy, using three separate modalities, in critically ill patients during the COVID-19 pandemic. An after action review from a UK tertiary critical care centre. J Crit Care. 2021 Apr;62:190-196. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.12.023. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33422809; PMCID: PMC7837302.

185. Ramirez-Sandoval JC, Gaytan-Arocha JE, Xolalpa-Chávez P, Mejia-Vilet JM, Arvizu-Hernandez M, Rivero-Sigarroa E,et al. Prolonged Intermittent Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Blood Purif. 2021;50(3):355-363. doi: 10.1159/000510996. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33105136.

186. Anandh U, Noorin A, Kazmi SKS, Bannur S, Shah SSA, Farooq M, et al. Acute kidney injury in critically ill COVID-19 infected patients requiring dialysis: experience from India and Pakistan. BMC Nephrol. 2022 Sep 8;23(1):308. doi: 10.1186/s12882-022-02931-3. PMID: 36076183; PMCID: PMC9452278.

187. Yang Y, Shi J, Ge S, Guo S, Xing X, Wang Y, et al. 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. 2021;50(4-5):481-488. doi: 10.1159/000512099. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33271549; PMCID: PMC7801996.

188. Portales-Castillo I, Allegretti AS. Dialysis Filter Life in COVID-19: Early Lessons from the Pandemic. Kidney360. 2020 Dec 31;1(12):1334-1336. doi: 10.34067/KID.0006212020. PMID: 35372899; PMCID: PMC8815521.

189. Wen Y, LeDoux JR, Mohamed M, Ramanand A, Scharwath K, Mundy D, et al. Dialysis Filter Life, Anticoagulation, and Inflammation in COVID-19 and Acute Kidney Injury. Kidney360. 2020 Oct 20;1(12):1426-1431. doi: 10.34067/KID.0004322020. PMID: 35372898; PMCID: PMC8815528.

190. Shankaranarayanan D, Muthukumar T, Barbar T, Bhasin A, Gerardine S, Lamba P, et al. Anticoagulation Strategies and Filter Life in COVID-19 Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: A Single-Center Experience. Clin J Am Soc Nephrol. 2020 Dec 31;16(1):124-126. doi: 10.2215/CJN.08430520. Epub 2020 Sep 17. PMID: 32943397; PMCID: PMC7792651.

191. Mishra RC, Sodhi K, Prakash KC, Tyagi N, Chanchalani G, Annigeri RA, *et al*. ISCCM Guidelines on Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy. Indian J Crit Care Med. 2022 Oct;26(Suppl 2): S13-S42. doi: 10.5005/jp-journals-10071-24109. PMID: 36896356; PMCID: PMC9989875.

192. Dauguirdas JT. Princípios Fisiológicos e Modelo da Cinética da Ureia. In Dauguirdas JT, Blake PG, Ing TS. Manual de Diálise.5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.27-53.

193. Marshall MR, Juncos LA. Dialytic Management of Acute Kidney Injury and Intensive Care Unit Nephrology. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p.838-851.

194. Kuhlmann MK, Kotanko P, Levin NW. Hemodialysis: Dialysis Prescription and Adequacy. In: Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Comprehensive Clinical Nephrology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p.1082-1089.

195. Lima EQ, Burdmann EA,Yu L. Adequação de diálise em insuficiência renal aguda. Braz. J. Nephrol. 2003;25(3):149-54. Disponível em: https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v25n3a05.pdf

196. Evanson JA, Himmelfarb J, Wingard R, Knights S, Shyr Y, Schulman G, et al. Prescribed versus delivered dialysis in acute renal failure patients. Am J Kidney Dis. 1998 Nov;32(5):731-8. doi: 10.1016/s0272-6386(98)70127-1. PMID: 9820441.

197. Evanson JA, Ikizler TA, Wingard R, Knights S, Shyr Y, Schulman G, et al. Measurement of the delivery of dialysis in acute renal failure. Kidney Int 1999;55(4):1501-8. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00355.x.

198. Iacovella GM, Kumar N. Controversies Surrounding Renal Replacement Therapy in the Critically Ill Patient. Semin Respir Crit Care Med. 2019 Oct;40(5):662-672. doi: 10.1055/s-0039-1697966. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31826267.

199. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, Lai KR, Oster RA, Wille KM: Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. J Am Soc Nephrol.2008 Jun; 19(6):1233–1238. doi: 10.1681/ASN.2007111173. PMID: 18337480. PMCID: PMC2396940

200. Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, Vahlbruch J, Hoy L, Haller H, et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 2179–2186. doi: 10.1093/ndt/gfp035. PMID: 19218540

201. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. Kidney Int.2006 Oct; 70(7):1312–1317. doi: 10.1038/sj.ki.5001705. PMID: 16850022

202. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. Lancet. 2000 Jul 1; 356(9223):26–30. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02430-2. PMID: 10892761.

203. Palevsky PM. Intensity of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury. Semin Dial. 2009 Mar-Apr;22(2):151-4. doi: 10.1111/j.1525-139X.2008.00543.x. PMID: 19426419.

204. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, Halstenberg W, Kozlowski L, Leblanc M, et al. Establishing a Dialysis Therapy/Patient Outcome Link in Intensive Care Unit Acute Dialysis for Patients With Acute Renal Failure. Am J Kidney Dis.1996 Nov;28(5)Suppl 3:S81-9. https://doi.org/10.1016/S0272-6386(96)90084-0.

205. Paganini EP, Depner T, Wensley D. The Acute Dialysis Quality Initiative—Part III: Solute control (treatment dose). Adv. Ren. Replace Ther. 2002 Oct; 9(4): 260-264.doi:https://doi.org/10.1053/jarr.2002.35569.

206. Schiffl H, Lang SM, Fischer R.Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. N Engl J Med. 2002 Jan 31; 346(5):305–10. doi: 10.1056/NEJMoa010877. PMID: 11821506.

207. Vinsonneau C, Allain-Launay E, Blayau C, Darmon M, Ducheyron D, Gaillot T, et al. Renal replacement therapy in adult and pediatric intensive care: Recommendations by an expert panel from the French Intensive Care Society (SRLF) with the French Society of Anesthesia Intensive Care (SFAR) French Group for Pediatric Intensive Care Emergencies (GFRUP) the French Dialysis Society (SFD). Ann Intensive Care. 2015 Dec;5(1):58. doi: 10.1186/s13613-015-0093-5. PMID: 26714808; PMCID: PMC4695466.

208. Samaan F, Carneiro de Paula E, de Lima Souza FBG, Mendes LFC, Rossi PRG, Freitas RAP, et al. COVID-19-associated acute kidney injury patients treated with renal replacement therapy in the intensive care unit: A multicenter study in São Paulo, Brazil. PLoS One. 2022 Jan 14;17(1):e0261958. doi: 10.1371/journal.pone.0261958. PMID: 35030179; PMCID: PMC8759670.

209. Fayed M, Patel N, Angappan S,Nowak K, Torres FV, Penning DH, et al. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score and Mortality Prediction in Patients With Severe Respiratory Distress Secondary to COVID-19. Cureus.2022 Jul 16; 14(7): e26911. doi: 10.7759/cureus.26911. PMID: 35865183. PMCID: PMC9290429

210. Beigmohammadi MT, Amoozadeh L, Motlagh FR, Rahimi M, Maghsoudloo M, Jafarnejad B, et al. Mortality Predictive Value of APACHE II and SOFA Scores in COVID-19 Patients in the Intensive Care Unit. Can Respir J. 2022 Mar 28: 2022: 5129314.doi:10.1155/2022/5129314. PMID: 35356088. PMCID: PMC8958381.

211. Richards G, Levy H, Laterre PF, Feldman C, Woodward B, Bates BM, et al. CURB-65, PSI, and APACHE II to assess mortality risk in patients with severe sepsis and community acquired pneumonia in PROWESS. J Intensive Care Med. 2011 Jan-Feb;26(1):34-40. doi: 10.1177/0885066610383949. PMID: 21341394.

212. Sun D, Ding H, Zhao C, Li Y, Wang J, Yan J, et al. Value of SOFA, APACHE IV and SAPS II scoring systems in predicting short-term mortality in patients with acute myocarditis. Oncotarget. 2017 Jun 27;8(38):63073-63083. doi: 10.18632/oncotarget.18634. PMID: 28968972; PMCID: PMC5609904.

213. Mohamed MMB, Lukitsch I, Torres-Ortiz AE, Walker JB, Varghese V, Hernandez-Arroyo CF, et al. Acute Kidney Injury Associated with Coronavirus Disease 2019 in Urban New Orleans. Kidney360. 2020 May 13;1(7):614-622. doi: 10.34067/KID.0002652020. PMID: 35372932; PMCID: PMC8815549.

214. Wang H, Kang X, Shi Y, Bai ZH, Lv JH, Sun JL, et al. SOFA score is superior to APACHE-II score in predicting the prognosis of critically ill patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapy. Ren Fail. 2020 Nov;42(1):638-645. doi: 10.1080/0886022X.2020.1788581. PMID: 32660294; PMCID: PMC7470067

215. Friske MM, Spanagel R. Chronic alcohol consumption and COVID-19 infection risk: A narrative review.Alcohol Clin Exp Res (Hoboken). 2023 Apr;47(4):629-639. doi: 10.1111/acer.15041. Epub 2023 Feb 27. PMID: 36851826.

216. Easley KF, Edenfield RC, Lott MEJ, Reed RC, Das Sarma J, Mehta AJ, et al. Chronic alcohol use primes bronchial cells for altered inflammatory response and barrier dysfunction during SARS-CoV-2 infection. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2023 Nov 1;325(5):L647-L661. doi: 10.1152/ajplung.00381.2022. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37786945.

217. Saengow U, Assanangkornchai S, Casswell S. Alcohol: a probable risk factor of COVID-19 severity. Addiction. 2021 Jan;116(1):204-205. doi: 10.1111/add.15194. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32688440; PMCID: PMC7404678.

218. Dai XJ, Tan L, Ren L, Shao Y, Tao W, Wang Y. COVID-19 Risk Appears to Vary Across Different Alcoholic Beverages. Front Nutr. 2022 Jan 3;8:772700. doi: 10.3389/fnut.2021.772700. PMID: 35047542; PMCID: PMC8761797.

219. Wang S, Li Y, Yue Y, Yuan C, Kang JH, Chavarro JE, et al. Adherence to Healthy Lifestyle Prior to Infection and Risk of Post-COVID-19 Condition. JAMA Intern Med. 2023 Mar 1;183(3):232-241. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.6555. PMID: 36745445; PMCID: PMC9989904.

220. Hamer M, Kivimäki M, Gale CR, Batty GD. Lifestyle risk factors, inflammatory mechanisms, and COVID-19 hospitalization: A community-based cohort study of 387,109 adults in UK. Brain Behav Immun. 2020 Jul;87:184-187. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.059. Epub 2020 May 23. PMID: 32454138; PMCID: PMC7245300.

221. Hamer M, O'Donovan G, Stamatakis E. Lifestyle risk factors, obesity and infectious disease mortality in the general population: Linkage study of 97,844 adults from England and Scotland. Prev Med. 2019 Jun;123:65-70. doi: 10.1016/j.ypmed.2019.03.002. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30844499.

222. Bailey KL, Sayles H, Campbell J, Khalid N, Anglim M, Ponce J, et al. COVID-19 patients with documented alcohol use disorder or alcohol-related complications are more likely to be hospitalized and have higher all-cause mortality. Alcohol Clin Exp Res. 2022 Jun;46(6):1023-1035. doi: 10.1111/acer.14838. Epub 2022 May 2. PMID: 35429004; PMCID: PMC9111368.

223. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2441-2448. doi: 10.1056/NEJMoa2008975. Epub 2020 May 1. PMID: 32356628; PMCID: PMC7206932.

224. Mancia G, Rea F,Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923. Epub 2020 May 1. PMID: 32356627; PMCID: PMC7206933.

225. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. JAMA Cardiol. 2020 Jul 1;5(7):825-830. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624. Erratum in: JAMA Cardiol. 2020 Aug 1;5(8):968. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2338. PMID: 32324209; PMCID: PMC7180726.

226. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Dos Santos TM, Mazza L,et al; BRACE CORONA Investigators. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Jan 19;325(3):254-264. doi: 10.1001/jama.2020.25864. PMID: 33464336; PMCID: PMC7816106.

227. Cohen JB, Hanff TC, William P, Sweitzer N, Rosado-Santander NR, Medina C, et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. Lancet Respir Med. 2021 Mar;9(3):275-284. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30558-0. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33422263; PMCID: PMC7832152.

228. Bauer A, Schreinlechner M, Sappler N, Dolejsi T, Tilg H, Aulinger BA,et al; ACEI-COVID investigators. Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. Lancet Respir Med. 2021 Aug;9(8):863-872. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00214-9. Epub 2021 Jun 11. Erratum in: Lancet Respir Med. 2021 Sep;9(9):e95. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00362-3. PMID: 34126053; PMCID: PMC8195495.

229. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, Channon KM, Tan PS, Harrison DA, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. Heart. 2020 Oct;106(19):1503-1511. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317393. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32737124; PMCID: PMC7509391.

230. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. Circ Res. 2020 Jun 5;126(12):1671-1681. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134. Epub 2020 Apr 17. Erratum in: Circ Res. 2020 Aug 28;127(6):e147. doi: 10.1161/RES.0000000000000434. Rohit, Loomba [corrected to Loomba, Rohit]. PMID: 32302265; PMCID: PMC7265882.

231. Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators; Lawler PR, Derde LPG, van de Veerdonk FL, McVerry BJ, Huang DT, Berry LR, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Initiation on Organ Support-Free Days in Patients Hospitalized With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2023 Apr 11;329(14):1183-1196. doi: 10.1001/jama.2023.4480. Erratum in: JAMA. 2023 Dec 26;330(24):2398. doi: 10.1001/jama.2023.25676. Erratum in: JAMA. 2024 Aug 20. doi: 10.1001/jama.2024.16951. PMID: 37039790; PMCID: PMC10326520.

232. Lee MMY, Kondo T, Campbell RT, Petrie MC, Sattar N, Solomon SD, et al. Effects of renin-angiotensin system blockers on outcomes from COVID-19: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2024 Jan 5;10(1):68-80. doi: 10.1093/ehjcvp/pvad067. PMID: 37740450; PMCID: PMC10766905.

233. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.

234. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 2020 Oct 6;324(13):1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023. PMID: 32876694; PMCID: PMC7489434.

235. Fominskiy EV, Scandroglio AM, Monti G, Calabrò MG, Landoni G, Dell'Acqua A,et al; COVID-BioB Study Group. Prevalence, Characteristics, Risk Factors, and Outcomes of Invasively Ventilated COVID-19 Patients with Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy. Blood Purif. 2021;50(1):102-109. doi: 10.1159/000508657. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32659757; PMCID: PMC7445373.

236. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered retrospective, observational study. Lancet Respir Med. 2020 May;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4):e26. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30103-X. PMID: 32105632; PMCID: PMC7102538.

ANEXO A – PARECER COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

ANEXO A – Aprovação Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado

Pesquisador: WELDER ZAMONER

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 2

CAAE: 30614920.5.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.004.277

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1534564.pdf	27/04/2020 09:45:31		Aceito
Outros	Carta_resposta_sub2.docx	25/04/2020 14:23:21	WELDER ZAMONER	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuenciaInstitucional.pdf	25/04/2020 14:19:57	WELDER ZAMONER	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Sub2_projeto.docx	25/04/2020 14:19:31	WELDER ZAMONER	Aceito

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_subprojeto_2_versao_limpa.docx	25/04/2020 14:18:00	WELDER ZAMONER	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_subprojeto_2_correcoes.docx	25/04/2020 14:17:48	WELDER ZAMONER	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_sub2_assinada.pdf	25/04/2020 14:17:25	WELDER ZAMONER	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

BRASILIA, 03 de Maio de 2020

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

ANEXO B – REGISTRO BRASILEIRO DE ENSAIOS CLÍNICOS (ReBEC)

RBR-3rdhgm The role of early dialysis in the evolution of patients with COVID19

Date of registration: 05/14/2020 (mm/dd/yyyy)

Last approval date : 05/14/2020 (mm/dd/yyyy)

Study type:

Interventional

Scientific title:

en
The role of early acute renal support in the prognosis of patients diagnosed of COVID 19: a randomized clinical trial

pt-br
O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de COVID 19: um ensaio clínico randomizado

Trial identification

- **UTN code:** U1111-1251-0203
- **Public title:**

en
The role of early dialysis in the evolution of patients with COVID19

pt-br
O Papel da diálise precoce na evolução de pacientes com COVID19

- **Scientific acronym:**
- **Public acronym:**

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

RESOLUÇÃO 466/2012

(Participante maior de 18anos)

CONVIDO, o Senhor (a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado "***O papel do suporte renal agudo precoce no prognóstico dos pacientes com diagnóstico de Doença Infecciosa por Coronavírus: um ensaio clínico randomizado não cego***", que será desenvolvido por mim, Dra. Paula Gabriela Sousa de Oliveira, médica nefrologista, com orientação da médica Prof.ª Dra. Daniela Ponce da Faculdade de Medicina de Botucatu –UNESP.

Estou estudando pacientes internados que tenham sido diagnosticados com Doença Infecciosa por Coronavírus com o objetivo de compreender melhor essa infecção que está devastando vários países do mundo, inclusive o Brasil, e identificar, se naqueles pacientes em que ocorrer Injúria Renal Aguda - IRA (incapacidade temporária de os rins executarem suas funções) e houver necessidade de iniciar suporte renal agudo com hemodiálise (método de limpeza do sangue por meio de uma máquina), o fato de iniciar a terapia mais precocemente do que o habitual poderia melhorar os desfechos clínicos como tempo de ventilação mecânica, tempo de internação na unidade de terapia intensiva (UTI) e até mesmo diminuir a mortalidade.

Assim, ao iniciar a participação neste projeto de pesquisa, o(a) senhor(a) será sorteado para 1 dos 2 grupos propostos: grupo controle, com indicação padrão de hemodiálise, e o outro grupo, com indicação mais precoce. Além disso, cada grupo será sorteado para receber uma modalidade diferente de diálise, de modo intermitente ou contínuo. Até o momento, os estudos mostram que as modalidades, apesar de diferentes tecnicamente, não se mostraram inferiores ou superiores em desfechos

clínicos. Depois de diagnosticada a IRA e indicado o suporte renal agudo, será implantado um cateter venoso central para início do tratamento.

Dessa forma, solicito o seu consentimento para consultar seu prontuário médico e coletar outras informações lá contidas como idade, peso, presença de doenças como hipertensão arterial, diabetes melito entre outras, sinais vitais, avaliação de função renal, hemograma e outros exames laboratoriais, data do início e informações referentes às sessões de hemodiálise. Não será necessário nenhum procedimento adicional ao que já seria feito pela rotina hospitalar, implicando em nenhum risco adicional ao paciente.

O conhecimento dessas características permitirá diversos benefícios para a ciência/sociedade, pois possibilitará melhorar o atendimento aos pacientes com IRA associada à Doença Infecciosa por Coronavírus.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, sendo uma via entregue ao Senhor (a) devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contrato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª feira das 8.00 às 11.30 e das 14.00 às 17horas, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____/___/_____

_____

_____ Pesquisador

Participante da Pesquisa (ou responsável)

Nome: Paula Gabriela Sousa de Oliveira
Endereço: Rua Damião Pinheiro Machado,930, apartamento 3134, torre 3. Centro- Botucatu/SP
Telefone: (14)997860236
E-mail: oliveira.paulags@gmail.com

Nome: Profª Dra Daniela Ponce
Endereço: Alameda das Hortências, 823 CEP 8607390, Parque das Cascatas, Botucatu-SP
Telefone: (14) 99762-4351
E-mail: daniela.ponce@unesp.br