

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e
Medicina Tropical

Flávio de Azevedo Figueiredo

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE ESCORE DE RISCO DE EVOLUÇÃO
PARA NECESSIDADE DE TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA EM PACIENTES
HOSPITALIZADOS POR COVID-19**

Belo Horizonte
2023

Flávio de Azevedo Figueiredo

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE ESCORE DE RISCO DE EVOLUÇÃO
PARA NECESSIDADE DE TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA EM PACIENTES
HOSPITALIZADOS POR COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como qualificação para a obtenção do título de Mestre.

Linha de Pesquisa: Cardiologia Tropical

Orientadora: Profa. Dra. Milena Soriano Marcolino

Co-orientadora: Dra. Polianna Delfino-Pereira

**Belo Horizonte
2023**

F475d Figueiredo, Flávio de Azevedo.
Desenvolvimento e validação de escore de risco de evolução para necessidade de terapia renal substitutiva em pacientes hospitalizados por COVID-19 [recursos eletrônicos]. / Flávio de Azevedo Figueiredo. - - Belo Horizonte: 2023.
128f.:il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Milena Soriano Marcolino.
Coorientador (a): Polianna Delfino Pereira.
Área de concentração: Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Injúria Renal Aguda. 2. COVID-19. 3. SARS-CoV-2. 4. Terapia de Substituição Renal. 5. Fatores de Risco. 6. Dissertação Acadêmica. I. Marcolino, Milena Soriano. II. Pereira, Polianna Delfino. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 506.6

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL
ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Às **13:30** horas do dia 23 de junho de 2023, defesa híbrida na sala 526, 5º andar da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais, realizou-se a sessão pública para a 425ª defesa de dissertação de **FLÁVIO DE AZEVEDO FIGUEIREDO**, número de registro 2021698267, graduado no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS DA SAÚDE. A presidência da sessão coube a professora **MILENA SORIANO MARCOLINO**, orientadora. Inicialmente, a presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **PROF. LUCIANO JOSÉ PEREIRA (UFLA)**, **PROFA. MARIA DO CARMO PEREIRA NUNES (UFMG)**, **PROFA. KÁTIA DE PAULA FARIA (UFMG)**, **DRA. POLIANNA DELFINO PEREIRA (UFMG) - PARTICIPAÇÃO POR VIDEOCONFERÊNCIA**, **PROFA. MILENA SORIANO MARCOLINO - ORIENTADORA (UFMG)**. Em seguida, o candidato fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Dissertação de Mestrado**, intitulada: **"Desenvolvimento e validação de escore de risco de evolução para necessidade de terapia renal substitutiva em pacientes hospitalizados por covid-19"**. Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após, a Comissão reuniu-se, sem a presença do candidato e do público e decidiu considerar **APROVADA** a **DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**. O resultado final foi comunicado publicamente ao candidato pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, se aprovada, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 23 de junho de 2023.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Luciano José Pereira, Usuário Externo**, em 26/06/2023, às 09:38, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria do Carmo Pereira Nunes, Subcoordenador(a)**, em 26/06/2023, às 15:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Milena Soriano Marcolino, Professora do Magistério Superior**, em 27/06/2023, às 10:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Katia de Paula Farah, Professora do Magistério Superior**, em 27/06/2023, às 18:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Polianna Delfino Pereira, Usuária Externa**, em 29/06/2023, às 15:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora: Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor: Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitora de Pós-Graduação: Profa. Isabela Almeida Pordeus

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Fernando Marcos dos Reis

Diretora da Faculdade de Medicina: Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Vice-Diretora da Faculdade de Medicina: Profa. Cristina Gonçalves Alvim

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Subcoordenadora do Centro de Pós-Graduação: Profa. Ana Cristina Simões e Silva

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Profa. Eliane Viana Mancuzo

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Sub-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Infectologia e Medicina Tropical: Prof. Vandack Alencar Nobre Junior

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical:

Prof. Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Prof. Eduardo Antônio Ferraz Coelho

Profa. Maria do Carmo Pereira Nunes

Profa. Mariana Costa Duarte

Prof. Unai Tupinambás

Prof. Vandack Alencar Nobre Jr

Camila Simões de Freitas – Representante Discente

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço aos inúmeros profissionais que participaram de todas as fases do projeto Registro covid-19, proporcionando importantes estudos através do projeto inicial. Mesmo em um momento tão obscuro, esforçaram-se para gerar conhecimento.

Agradeço à minha orientadora, professora Milena Soriano Marcolino, pesquisadora exemplar, quem abriu as portas da pós-graduação para mim e permitiu participar deste projeto tão nobre, com auxílio quase diário e esforçando-se na condução através do melhor caminho. A minha co-orientadora, Dra Polianna Delfino, por todo apoio oferecido e conhecimento compartilhado.

Agradeço minha esposa Priscila pelo companheirismo e paciência. Aos meus amores, Daniela e Rafaela, por entenderem e perdoarem os momentos em que estive ausente.

RESUMO

Introdução: A injúria renal aguda (IRA) é frequentemente associada a infecção causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), e a necessidade de terapia renal substitutiva (TRS) é considerada um indicador da gravidade da doença. Este estudo teve como objetivo desenvolver e validar um escore prognóstico para prever a necessidade de TRS em pacientes hospitalizados com a doença causada pelo coronavírus (covid-19). **Métodos:** Este estudo faz parte de uma coorte multicêntrica, o Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-CoV-2. Foram incluídos 5.212 pacientes adultos internados com diagnóstico de covid-19 confirmado laboratorialmente, no período de março/2020 a setembro/2020. Dividiu-se a amostra em derivação (N=3.680) e validação (N=1.532) de acordo com o período de internação: março/2020 a 21 de julho/2020 e 22 de julho/2020 a setembro/2020, respectivamente. Adicionalmente, foi utilizada uma amostra com 1.378 pacientes internados com diagnóstico laboratorial de covid-19 no Hospital Universitário de São Paulo, entre março/2020 e julho/2020, para validação geográfica. A seleção de variáveis foi realizada usando modelos aditivos generalizados (GAM) e o método de regressão do operador de seleção e contração mínima absoluta (LASSO) foi usado para derivação de pontuação. A discriminação foi avaliada usando a área sob a curva característica de operação do receptor (AUROC). **Resultados:** A idade mediana da coorte de derivação do modelo foi de 59 anos (IC 47-70), 54,5% eram homens, 34,3% foram internados em unidades de terapia intensiva (UTI), 20,9% evoluíram com IRA, 9,3% necessitaram de TRS e 15,1% morreram durante a hospitalização. A coorte de validação temporal apresentou idade, sexo, internação em UTI, IRA, distribuição de TRS e mortalidade hospitalar semelhantes. A coorte de validação geográfica tinha idade e sexo semelhantes; no entanto, essa coorte apresentou taxas mais altas de internação em UTI (65,9%), necessidade de TRS (20,2%) e mortalidade hospitalar (33,1%). Quatro preditores da necessidade de TRS foram identificados, formando a sigla que nomeou o escore: M: *mechanical ventilation* (necessidade de ventilação mecânica); M: *male* (sexo masculino); C: *creatinine* (nível sérico de creatinina na apresentação hospitalar); e D: *diabetes* (presença de diabetes mellitus). O escore MMCD teve excelente discriminação na coorte de derivação (AUROC 0,929, 95% CI 0,918–0,939), validação temporal (AUROC 0,927, 95% CI 0,911–0,941) e geográfica (AUROC 0,819, 95% CI

0,792–0,845), com bom desempenho geral (pontuação de Brier: 0,057, 0,056 e 0,122, respectivamente). A pontuação foi implementada em uma calculadora de risco on-line disponível gratuitamente (<https://www.mmcdscore.com/>). **Conclusões:** O escore MMCD demonstrou quatro fatores de risco para predição da necessidade de TRS em pacientes adultos internados com covid-19. Seu uso pode ajudar os profissionais de saúde a identificar pacientes hospitalizados com covid-19 que podem exigir monitoramento mais intensivo e ser útil para alocação de recursos.

Palavras-chave: Injúria renal aguda; covid-19; SARS-CoV-2; terapia de substituição renal; fatores de risco.

ABSTRACT

Background: Acute kidney injury (AKI) is frequently associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), and the need for kidney replacement therapy (KRT) is considered an indicator of disease severity. This study aimed to develop and to validate a prognostic score for predicting the need for KRT in hospitalized with coronavirus disease (COVID-19) patients. **Methods:** This study is part of a multicenter cohort, the National multicenter hospital registry of patients with disease caused by SARS-CoV-2 (COVID-19). A total of 5,212 adult patients hospitalized with COVID-19 laboratory confirmed diagnosis were included, from March/2020 to September/2020. The sample was divided into derivation (N=3,680) and validation (N=1,532) according to the period of hospitalization: March/2020 to July 21/2020 and July 22/2020 to September/2020, respectively. Additionally, a sample of 1,378 patients hospitalized with COVID-19 laboratory diagnosis at the University Hospital of São Paulo, between March/2020 and July/2020, were used for geographic validation. Variable selection was performed using generalized additive models (GAM) and the absolute minimum contraction and selection operator regression (LASSO) method were used for score derivation. Discrimination was evaluated using the area under the receiver operating characteristic (AUROC) curve. **Results:** The median age of the model derivation cohort was 59 years (CI 47-70), 54.5% were men, 34.3% were admitted to the intensive care unit (ICU), 20.9% evolved with AKI, 9.3% required KRT and 15.1% died during hospitalization. The temporal validation cohort showed similar age, gender, ICU admission, AKI, distribution of KRT and hospital mortality. The geographic validation cohort was similar in age and gender; however, this cohort had higher rates of ICU admission (65.9%), need for KRT (20.2%) and hospital mortality (33.1%). Four predictors of the need for RRT were identified, creating the score's title: M: mechanical ventilation (need for mechanical ventilation); M: male (male gender); C: creatinine (serum creatinine level at hospital presentation); and D: diabetes (presence of diabetes mellitus). The MMCD score had excellent discrimination in derivation cohort (AUROC 0.929, 95% CI 0.918–0.939), temporal (AUROC 0.927, 95% CI 0.911–0.941) and geographic (AUROC 0.819, 95% CI 0.792–0.845), with good overall performance (Brier score: 0.057, 0.056 and 0.122, respectively). The score was

implemented in a freely available online risk calculator (<https://www.mmcdscore.com/>).

Conclusions: The MMCD score demonstrated four risk factors for predicting the need for KRT in adult patients hospitalized with COVID-19. Its use can help healthcare professionals to identify hospitalized patients with COVID-19 who may require more intensive monitoring and be useful for resource allocation.

Keywords: Acute kidney injury; COVID-19; SARS-CoV-2; renal replacement therapy; risk factors.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Mecanismos de entrada do SARS-CoV-2 na célula do hospedeiro, através do receptor da enzima conversora de angiotensina II (ECA-II) ou através de ligação ao receptor da enzima protease serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2).	19
Figura 2 - Distribuição semanal dos casos de covid-19 no Brasil, desde fevereiro de 2020	20
Figura 3 - Distribuição semanal de mortalidade por covid-19 no Brasil, desde fevereiro de 2020	20
Figura 4 - Método ideal de testagem de acordo com o período de início de sintomas	25
Figura 5 - Mecanismo fisiopatológico multifatorial de acometimento renal pela covid-19	31
Figura 6 - Distribuição de leitos de unidade de terapia intensiva (UTI) SUS e não SUS no Brasil, no período de 2011 a junho de 2020	34

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Classificação da injúria renal aguda em estágios, de acordo com *Kidney Disease Improve Global Organization* 27
- Tabela 2** - Distribuição de leitos de unidades de terapia intensiva covid-19, do Sistema Único de Saúde nos diferentes estados brasileiros e relação leitos de terapia intensiva covid por 10.000 habitantes em cada estado 35
- Tabela 3** - Distribuição de leitos de unidades de terapia intensiva covid-19 do Sistema Único de Saúde nas regiões brasileiras e relação de leitos de terapia intensiva covid por 10.000 habitantes em cada região. 36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Ang 1-7	Angiotensina 1-7
APOL1	Apolipoproteína L1
covid-19	Novo coronavírus
DAMPs	Moléculas associadas a danos
ECA-II	Enzima conversora de angiotensina II
FiO2	Fração inspiratória de oxigênio
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IFN	Interferon
IL-1	Interleucina 1
IL-6	Interleucina 6
IRA	Injúria renal aguda
KDIGO	<i>Kidney disease improve global outcome</i>
MIP	Proteína inflamatória de macrófagos
NTA	Necrose tubular aguda
WHO	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PAMPs	Moléculas associados aos patógenos
PaO2	Pressão parcial de oxigênio
PCR	Proteína C reativa
PEEP	Pressão expiratória final positiva
PPG-IMT	Programa de pós-graduação em infectologia e medicina tropical
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase precedida de transcrição reversa
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório do adulto
SARS-CoV-2	Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2
TMPRSS2	Enzima protease serina transmembrana tipo 2
TNF-a	Fator de necrose tumoral alfa
TR-AG	Teste rápido antigênico
TRS	Terapia renal substitutiva
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UTI	Unidade de terapia intensiva
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular
VM	Ventilação mecânica

SUMÁRIO

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS	14
2. INTRODUÇÃO	15
3. REVISÃO DA LITERATURA	18
3.1 Etiopatogenia.....	18
3.2 Epidemiologia.....	19
3.3 Transmissão	20
3.4 Manifestações clínicas	21
3.5 Diagnóstico laboratorial	23
3.6 Acometimento renal na covid-19	26
3.7 Unidades de Terapia Intensiva no âmbito do SUS	33
4. OBJETIVOS	37
4.1 Objetivo geral.....	37
4.2 Objetivos específicos.....	37
5. MATERIAL E MÉTODOS	38
5.1 Desenho do estudo	38
5.2 Critérios de inclusão e exclusão	38
5.3 Coleta de dados	38
5.4 Análise estatística	38
5.5 Desenvolvimento do modelo de escore de risco	41
5.6 Modelo de validação	42
5.7 Medidas de performance	43
5.8 Considerações éticas	43
6. RESULTADOS	44
6.1 Artigo científico	44
7. SITUAÇÃO ATUAL DA PANDEMIA DA COVID-19	100
8. RESPOSTAS ÀS CONSIDERAÇÕES DA BANCA	101
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	102
REFERÊNCIAS	104
ANEXOS	112

1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A seleção do tema foi devido a pandemia da covid-19 que atingiu o mundo e, de forma drástica, o Brasil. Havia uma pequena parcela de pacientes infectados que apresentavam evolução desfavorável com falência renal e necessidade de terapia renal substitutiva (TRS), recurso muitas vezes indisponível no hospital de origem. Acompanhei de perto o drama vivido pelos pacientes e seus familiares, principalmente daqueles que evoluíram para as formas graves da doença, tanto como médico de uma unidade de terapia intensiva (UTI) de covid-19, como no transporte de pacientes pelo Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU), provenientes de hospitais sem recursos necessários.

Além disso, a escolha do tema relacionou-se à experiência da orientadora na produção científica envolvendo covid-19, inclusive com o recente desenvolvimento e validação de um escore prognóstico para predição de mortalidade em pacientes com covid-19 (MARCOLINO et al., 2021a). A partir dos dados clínicos levantados, também foi possível o desenvolvimento de um escore de risco para predição de necessidade de TRS em pacientes com covid-19, publicado como artigo científico na renomada revista *BMC Medicine*, que será apresentado nesta dissertação de mestrado.

A apresentação deste documento foi baseada na Resolução nº 02/2013, de 18 de setembro de 2013, que regulamenta o formato dos trabalhos finais de qualificação, estabelecendo condições para a marcação das defesas de teses e de dissertações do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical (PPG-IMT), da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

2. INTRODUÇÃO

O coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) foi identificado pela primeira vez por autoridades da cidade de Wuhan, na China, entre pacientes que tinham desenvolvido pneumonia de causa desconhecida (WANG et al., 2020). O surto inicial propagou-se, sendo caracterizada pela Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization - WHO*), em março de 2020, situação de pandemia (Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS, 2020).

Desde o início da pandemia, o Brasil destacou-se negativamente pelo impacto epidemiológico e biomédico, comparado a outros países. Em maio de 2023, o Brasil registrava quase 37,5 milhões de casos e mais de 700 mil óbitos decorrentes da infecção pela covid-19 (WHO, 2023). Considerando que o Brasil possui 2,7% da população mundial, o número de infectados e mortos pela covid-19 no Brasil corresponderam a 4,8% e 10,1%, respectivamente, dos casos no mundo (WHO, 2023).

O SARS-CoV-2 pode infectar uma ampla gama de células hospedeiras e sistema do corpo, sendo os pulmões os órgãos mais afetados. Brevemente, o vírus penetra nas células através da ligação entre a proteína *spike* (S) e seu receptor nas células hospedeiras, a enzima conversora de Angiotensina II (ECA-II), resultado na fusão da membrana (JACKSON et al., 2022).

O espectro da apresentação clínica da doença é variável, desde sintomas leves (81%), a formas graves (14%) e críticas (5%), podendo evoluir com disfunção orgânica múltipla, choque séptico e morte (WU; MCGOOGAN, 2020). Entre os casos graves e críticos, há o frequentemente acometimento renal (RONCO; REIS; HUSAIN-SYED, 2020). Neste contexto, estudos recentes indicam uma relação direta entre injúria renal aguda (IRA), necessidade de hemodiálise e mortalidade, em pacientes adultos infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (ZHOU et al., 2020; YANG et al., 2020).

O acometimento renal na infecção pela covid-19 é complexo e multifatorial. É descrita a lesão renal direta pelo vírus SARS-CoV-2 ao endotélio renal, epitélio tubular e podócitos, penetrando na célula através dos receptores da angiotensina-II, presentes em abundância no tecido renal. O acometimento do tecido renal ocorre principalmente através de lesão do epitélio do túbulo contorcido proximal e lesão dos podócitos da membrana glomerular, com envolvimento mínimo dos túbulos distais (SU et al., 2020). Estudos de necrópsia evidenciaram, em pacientes infectados pelo SARS-

CoV-2 e que evoluíram com injúria renal aguda (IRA), a injúria tubular aguda como o achado renal mais comum, caracterizada principalmente por necrose tubular aguda focal leve, com discrepância entre o declínio da função renal e o acometimento histológico. Foi descrito também o achado histológico de glomerulopatia colapsante (LEGRAND et al., 2021). Além deste mecanismo, outras hipóteses foram avaliadas e, associadas, poderiam agravar a lesão renal, como: (i) tempestade de citocinas, com liberação de diversas interleucinas e citocinas (WANG; HE; KANG, 2021); (ii) síndrome cardiorrenal, causada pela disfunção do ventrículo direito secundária a infecção pulmonar; (iii) estado de hipercoagulabilidade com lesão coronária e disfunção de ventrículo esquerdo, com consequente baixo débito renal, agravado por hipovolemia (desidratação por febre, vômitos e diarreia) e liberação de substâncias nefrotóxicas (RONCO; REIS; HUSAIN-SYED, 2020).

As interações pulmonares-renais, particularmente no doente crítico com lesão pulmonar subjacente (relacionado ou não à síndrome do desconforto respiratório no adulto [SDRA]), pode piorar o desempenho renal por meio de múltiplos mecanismos desencadeando e/ou agravando a IRA. Pacientes que evoluíram com insuficiência respiratória aguda e necessidade de ventilação mecânica (VM), apresentaram uma maior taxa de IRA e necessidade de hemodiálise, fato já observado em estudos publicados previamente à pandemia do coronavírus (HUSAIN-SYED; SLUTSKY; RONCO, 2016).

Os modelos preditivos têm sido utilizados para prever desfechos das doenças, objetivando decisões futuras (ALANAZI et al., 2018). A análise preditiva é feita através da aplicação de algoritmos para compreender a estrutura dos dados existentes e gerar regras de predição. Podem ser utilizados dados de características socioeconômicas, demográficas, clínicas, laboratoriais e relacionadas ao hábito de vida. Seus resultados, quando combinados a medidas de saúde pública aplicadas em nível populacional, podem trazer implicações positivas na redução de custos e na efetividade de intervenções (DOS SANTOS et al., 2019). Gestores de saúde podem formular políticas públicas e direcionar intervenções preventivas, com base no conhecimento da ocorrência de um desfecho. Há a possibilidade de utilizar algoritmos de inteligência artificial (*machine learning*) na modelagem preditiva de desfechos de interesse para a saúde, como por exemplo, predição de mortalidade ou de desfechos desfavoráveis (ROSE S., 2013).

Tratando-se de uma patologia com descoberta recente e pacientes com formas evolutivas graves da doença, há a necessidade do melhor entendimento sobre desfechos clínicos e seus fatores de risco, objetivando melhor alocação de recursos, adequado manejo clínico destes doentes e redução da sua morbimortalidade. A criação de um modelo preditivo de evolução para necessidade de terapia renal substitutiva em pacientes hospitalizados com covid-19 poderia impactar na definição dos pacientes dos pacientes sob maior risco de IRA e de evolução para estágio dialítico, orientando políticas públicas de redução do risco e prevenção do desfecho diálise, reduzindo custos do tratamento.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 ETIOPATOGENIA

Os coronavírus constituem uma grande família de vírus envelopado de RNA de cadeia simples, pertencente ao subgênero *Sarbecovirus*, da família *Coronaviridae* (PARASHER, 2021). Raramente, os coronavírus de animais podem infectar humanos, como foi o caso da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV), responsável pela epidemia de 2002-2004 e o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), descrito pela primeira vez em 2012, na Arábia Saudita (JACKSON et al., 2022; LI et al., 2020).

O vírion coronavírus é formado por quatro proteínas estruturais: *spike* (S), membrana (M), envelope (E) e nucleocapsídeo (N). A entrada das partículas virais nas células do hospedeiro é mediada pela proteína S, que é formada por duas subunidades (S1 e S2). A subunidade S1 é responsável pela ligação a ECA-II e a subunidade S2, controla o mecanismo de fusão viral com a membrana celular do hospedeiro (LI et al., 2020). Após a ligação da proteína S ao receptor ECA-II, ocorrem alterações conformacionais, como a clivagem interna adicional na subunidade S2, resultando na liberação do peptídeo de fusão. De acordo com a via de entrada na célula, a subunidade S2 é clivada por diferentes proteases. Se o complexo vírus-ECA2 não encontrar o receptor da enzima protease serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) na membrana celular, o complexo é internalizado via endocitose e a clivagem da S2 é realizada pela catépsina L. Na presença de TMPRSS2 na membrana celular, a clivagem da S2 ocorre na superfície da célula, com consequente liberação do genoma viral no citoplasma do hospedeiro. Este genoma é submetido a tradução, replicação e formação de novos vírions (JACKSON et al., 2022) (Figura 1).

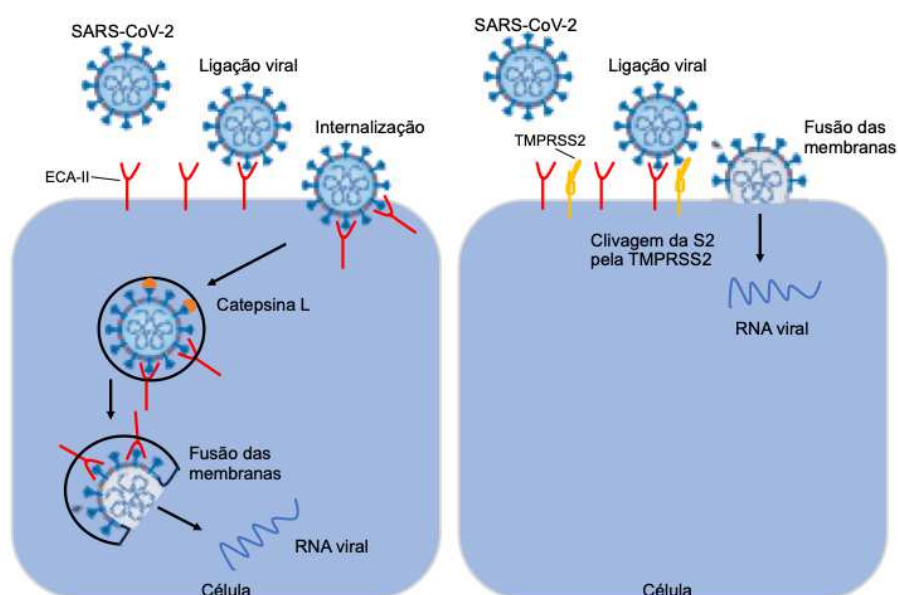


Figura 1 - Mecanismos de entrada do SARS-CoV-2 na célula do hospedeiro, através do receptor da enzima conversora de angiotensina II (ECA-II) ou através de ligação ao receptor da enzima protease serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2).

SARS-CoV-2: coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2. ECA-II: enzima conversora de angiotensina II. TMPRSS2: receptor da enzima protease serina transmembrana tipo 2. S2: subunidade S2 da proteína *spike*.

Fonte: adaptado de JACKSON et al, 2022.

3.2 EPIDEMIOLOGIA

Em 30 de janeiro de 2020, a WHO declarou emergência de saúde pública de importância internacional pelo surto da covid-19. No dia 11 de março de 2020, foi caracterizada pela WHO situação de pandemia, termo que se relaciona à distribuição geográfica da doença, sem relação com sua gravidade (OPAS, 2020).

O primeiro caso de infecção pela covid-19 no Brasil foi notificado em 26 de fevereiro de 2020, na cidade de São Paulo. Tratou-se de um homem de 61 anos, com histórico de viagem recente para a região de Lombardia, na Itália (UNASUS, 2020). Desde então o número de casos de covid-19 no Brasil cresceu exponencialmente, com picos de casos nos meses de julho de 2020, março de 2021, fevereiro de 2022 (maior pico) e julho de 2022. O último pico foi registrado em janeiro de 2023 (Figura 2) (WHO, 2023).

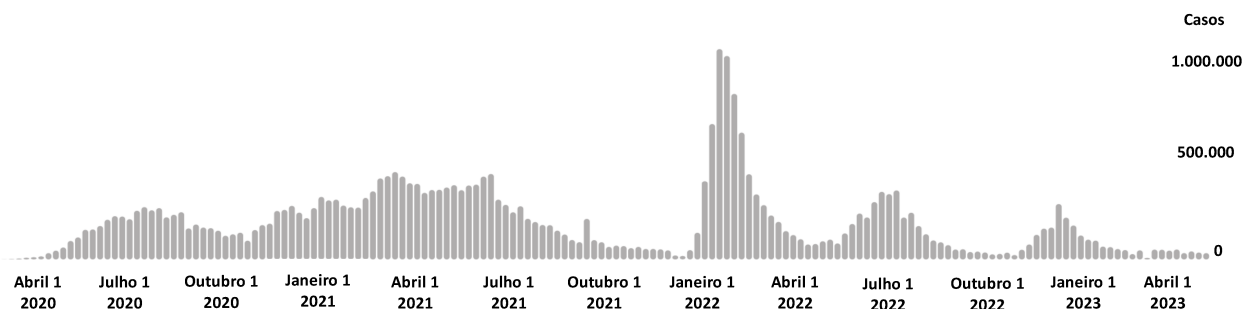


Figura 2 - Distribuição semanal dos casos de covid-19 no Brasil

Fonte: adaptado de WHO, 2023a.

A mortalidade pela infecção causada pela covid-19, oscilou durante o período de 2020-2022, com pico de mortalidade em março de 2021, com mais de 21.000 mortes em apenas uma semana (Figura 3).

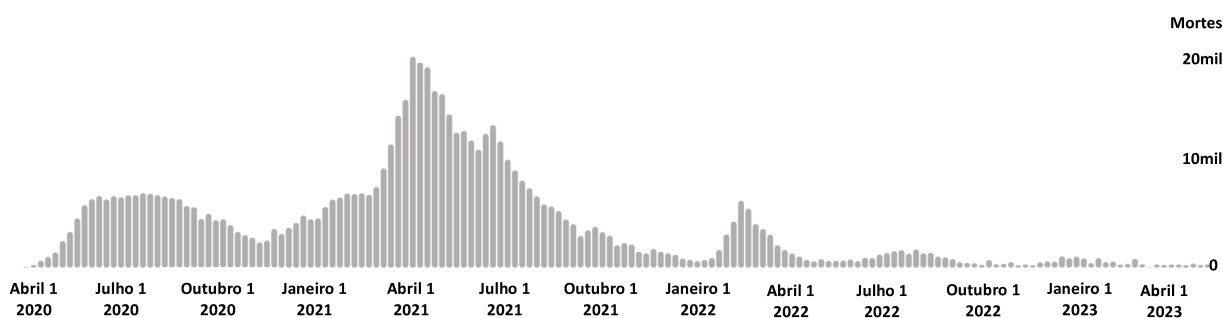


Figura 3 - Distribuição semanal de mortalidade por covid-19 no Brasil

Fonte: adaptado de WHO, 2023a.

3.3 TRANSMISSÃO

A transmissão do vírus SARS-CoV-2 ocorre principalmente através de gotículas respiratórias de variados tamanhos. As pessoas infectadas exalam essas partículas ao tossir, espirrar ou simplesmente conversar, e atingem a mucosa oral, nasal ou ocular do hospedeiro (MA et al., 2021; CHAN et al., 2020). Geralmente a transmissão ocorre a curta distância (inferior a dois metros) devido a concentração elevada de gotículas e partículas à essa distância. O aumento dessa distância e do tempo após a expiração do paciente fonte diminuem o risco. Entretanto, a infecção pode ocorrer em distâncias maiores, principalmente em ambientes fechados e mal ventilados (KLOMPAS; BAKER; RHEE, 2020), onde as gotículas finas se acumulam no espaço aéreo, principalmente quando o tempo de exposição da pessoa infectada

é superior a 15 minutos. Estas gotículas podem também depositar-se em superfícies e objetos, embora esta forma de transmissão seja menos comum (CDC, 2021).

A transmissão aérea é descrita em situações associadas à produção de aerossóis, como procedimentos médicos de intubação orotraqueal, aspiração ou nebulização de vias aéreas, ventilação com bolsa-máscara e manobras de ressuscitação cardiopulmonar (SHEN et al., 2020; HSU et al., 2021).

As pessoas infectadas podem transmitir a doença mesmo assintomáticos e pré-sintomáticos (HE et al., 2020; LI et al., 2020). Nestas fases, a transmissão se torna um dos maiores desafios na contenção da disseminação da doença (KIMBALL et al., 2020).

A prevenção da transmissão da covid-19 envolve o distanciamento físico, uso de máscaras de forma correta, ventilação adequada dos locais e evitar espaços fechados. Desta forma, reduzirá a transmissão tanto por inalação do vírus como pela deposição destes nas mucosas expostas. E a transmissão através das mãos e superfícies contaminadas pode ser evitada através da higienização das mãos e dos ambientes (WHO, 2023b).

3.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

O espectro de manifestação da infecção pela covid-19 varia desde casos leves a críticos, com disfunção orgânica múltipla e morte. Manifesta-se de forma sintomática ou assintomática, sendo a última, juntamente à fase pré-sintomática, capaz de transmitir o vírus, tornando-se um desafio no controle da pandemia (CARPENTER et al., 2020; QIU et al., 2021). Em uma metanálise realizada com 28 estudos (N=6.071) de pacientes com diagnóstico de covid-19, observou-se uma média de 25% de casos assintomáticos no decorrer da doença (ALENE et al., 2021).

Em relação a forma sintomática, os sintomas mais comuns relacionam-se à febre, alterações no olfato e/ou paladar (hiposmia, anosmia e hipogeusia), tosse e falta de ar; alguns pacientes podem apresentar sintomas gastrointestinais - hiporexia, náuseas e diarreia (CARPENTER et al., 2020; GANDHI; LYNCH; DEL RIO, 2020). Metanálise realizada na primeira onda da covid-19 avaliou 38 estudos populacionais (N=3.062) e descreveu a presença dos seguintes sintomas: febre (80,4%), tosse (63,1%), fadiga (46%), expectoração (41,8%), anorexia (38,8%), dispneia (33,9%),

fraqueza muscular (33%), cefaleia (15,4%), diarreia (12,9%), náuseas e vômitos (10,2%) (ZHU et al., 2020).

Os sintomas podem surgir de dois a quatorze dias após a exposição ao vírus, com período de incubação médio de cinco dias.

As formas sintomáticas são classificadas em:

- Não grave: casos sintomáticos na ausência de critérios de gravidade ou necessidade de internação hospitalar.
- Grave: presença de hipoxemia (saturação de oxigênio em ar ambiente inferior a 90%) ou sinais de infecção pulmonar ou de desconforto respiratório (uso de musculatura acessória, frequência respiratória superior a 30 incursões respiratórias por minuto). Nestes casos, o acometimento pulmonar é geralmente superior a 50% do parênquima e os pacientes necessitam de internação hospitalar (LONG et al., 2022).
- Crítica: presença da SDRA, sepse, choque séptico, necessidade de VM ou uso de vasopressor (WHO, 2020a).

Em comparação com as demais formas clínicas da doença, a forma crítica apresenta alta letalidade, a depender das comorbidades e idade dos pacientes (DIAS et al., 2020). Um estudo retrospectivo realizado com 5.032 pacientes internados por covid-19 em hospitais brasileiros, desenvolveu e validou um escore de risco de mortalidade em pacientes internados por covid-19, através da utilização dos seguintes preditores: idade, níveis séricos de uréia, números de comorbidades, valor da proteína C reativa (PCR), relação da pressão parcial de oxigênio com a fração inspiratória de oxigênio (PaO_2/FiO_2), contagem de plaquetas e frequência cardíaca (MARCOLINO et al, 2021a).

A doença causada pela covid-19 pode também manifestar-se de forma persistente ou recorrente, denominada pela WHO como condição pós-covid-19 ou covid-19 longa. Esta condição é definida pela presença de sintomas iniciados geralmente após três meses da infecção aguda, ou persistentes desde o início da infecção, e com duração de pelo menos dois meses, sem outro diagnóstico alternativo. Os sintomas comumente estão associados a alterações das funções pulmonar, cardíaca e neurológica, impactando de forma significativa na qualidade de vida (WHO, 2021).

Revisão sistemática com 15 estudos (N=47.910) demonstrou prevalência de pelo menos um sintoma em 80% dos pacientes após duas semanas do início do

quadro agudo. Identificou também 55 efeitos a longo prazo relacionados a covid-19, compostos por sinais e sintomas, alterações laboratoriais e radiológicas. Os sintomas mais comuns foram: fadiga (58%), cefaléia (44%), déficit de atenção (27%), perda de cabelo (25%), dispnéia (24%) alterações do paladar (23%) e do olfato (21%) (LOPEZ-LEON et al., 2021).

Um estudo longitudinal, desenvolvido pela Fundação Oswaldo Cruz, com 646 pacientes atendidos em dois hospitais no município de Belo Horizonte, acompanhados por 14 meses, descreveu a prevalência de sintomas de covid-19 longa em 50,2% da amostra. Os sintomas mais comuns foram: fadiga (35,6%), tosse persistente (34,0%), dispnéia (26,5%), alterações do olfato ou paladar (20,1%) e cefaléia (17,3%) (DE MIRANDA et al., 2022).

3.5 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- **Teste de amplificação do ácido nucléico – Técnica de RT-PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*)**

Teste diagnóstico realizado através da detecção do ácido ribonucleico viral do SARS-CoV-2, por técnica de reação em cadeia da polimerase precedida de transcrição reversa (RT-PCR). Trata-se de um teste molecular, recomendado pela WHO, para diagnóstico laboratorial da covid-19 (WHO, 2020b).

O material do exame é obtido através de amostras do trato respiratório superior ou inferior (*swab* nasal ou lavado broncoalveolar), coletado na fase aguda sintomática da doença. Permite identificar a presença do vírus SARS-CoV-2 em amostras coletadas até o 8º dia do início dos sintomas. Em casos graves, a coleta pode ser realizada até o 14º dia dos sintomas (BRASIL, 2022). As secreções respiratórias podem ter composição variável, assim como a técnica realizada durante a coleta e o período de coleta desde o início dos sintomas, o que pode resultar em amostras com resultado falso-negativo (WHO, 2020b). Casos falso-negativos tem importante implicação no risco de transmissão e isolamento de pacientes infectados. Metanálise com 34 estudos (N=12.057) realizada na primeira onda da covid-19, mostrou que até 54% dos pacientes apresentaram um resultado inicial negativo de RT-PCR (AREVALO-RODRIGUEZ et al, 2020).

Nos casos com forte suspeita clínica-epidemiológica e resultado inicial de RT-PCR negativo, deve-se repetir o exame (GHANDI; LYNCH; DEL RIO, 2020). A primeira amostra deve ser coletada do trato respiratório superior e, no caso de resultado inicial negativo, é recomendado que a segunda amostra seja coletada do trato respiratório inferior (escarro, lavado broncoalveolar ou aspirado traqueal) (HANSON et al, 2020).

- **Teste rápido antigênico (TR-AG)**

Trata-se de um teste realizado através do método de imunodeteção de fluxo lateral, tipo sanduíche, comumente empregado no diagnóstico de outras doenças como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), malária e gripe. Identifica a proteína do nucleocapsídeo do vírus (proteína N), preferida por sua relativa abundância. São utilizadas no teste amostras de esfregaço nasal ou nasofaríngeo e possui um resultado rápido, variando de 10 a 30 minutos (WHO, 2020).

Comparativamente ao teste de RT-PCR, os testes TR-AG possuem uma sensibilidade superior a 80% e especificidade superior a 97%. O teste rápido apresenta um bom desempenho em pacientes com alta carga do vírus, ou seja, devem ser coletados no período pré-sintomático (1-3 dias antes do início dos sintomas) e fase sintomática inicial da doença (primeiros 5-7 dias). Após este período, a probabilidade de o teste dar um resultado falso-negativo é maior (WHO, 2021a). Dessa forma, na presença de um resultado negativo no TR-AG em indivíduos sintomáticos, deve-se realizar testagem com nova amostra pela técnica de RT-PCR, para descartar a infecção pela covid-19 (CARPENTER et al., 2020).

- **Sorologia**

Método diagnóstico de detecção de anticorpos contra o SARS-CoV-2, principalmente o IgM e IgG no soro ou plasma, utilizando-se de técnicas laboratoriais, como o ELISA (*Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*) e o imunoensaio de fluxo lateral. A produção de anticorpos IgM surge, comparativamente, mais precoce que os anticorpos IgG. Em contraste, os níveis detectáveis de IgG permanecem por um período prolongado (PRADHAN et al., 2022), como exibido na Figura 4.

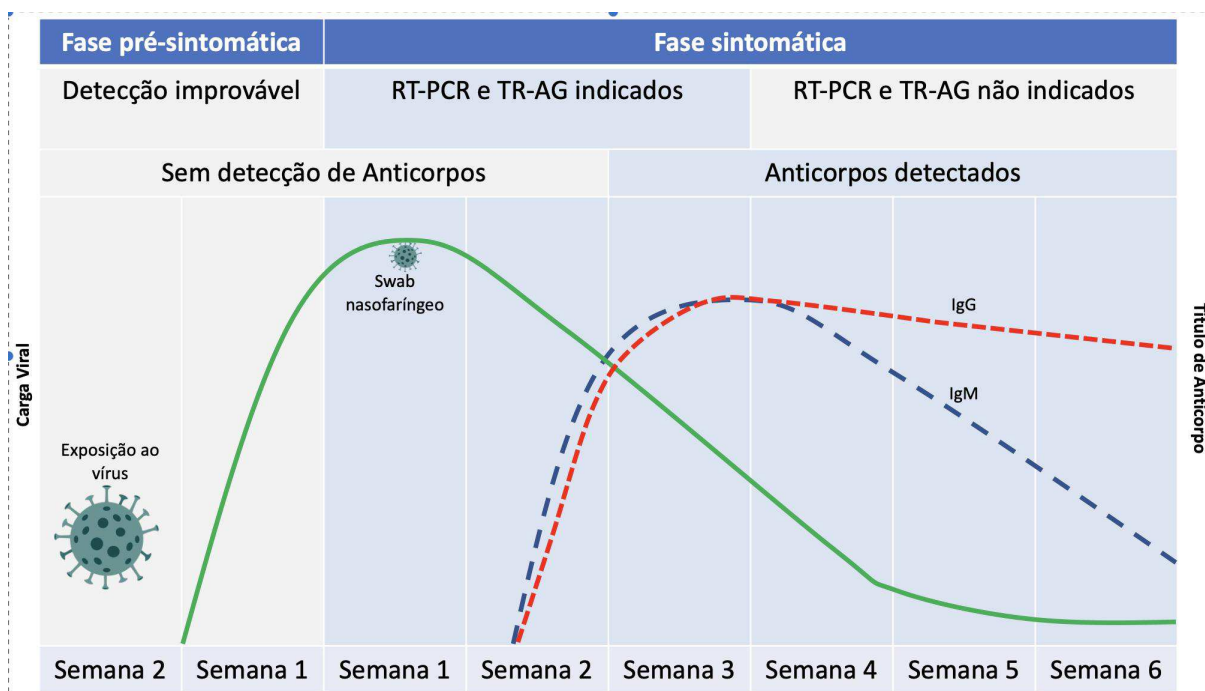


Figura 4 - Método ideal de testagem, de acordo com o período de início de sintomas

Fonte: adaptado de SETHURAMAN; JEREMIAH; RYO, 2020.

Os anticorpos para o SARS-CoV-2 podem ser detectados no sangue de pessoas que se recuperaram da covid-19 ou que foram vacinadas contra a doença. Os testes podem detectar a presença desses anticorpos no soro de dias a semanas após a infecção aguda ou vacinação.

Pessoas com suspeita de infecção pelo SARS-CoV-2 e com teste positivo por métodos de detecção viral direta (RT-PCR ou TR-AG), geralmente começam a desenvolver anticorpos mensuráveis em 7 a 14 dias após o início da doença. Em três semanas, a maioria das pessoas testará positivo para anticorpos. Neste intervalo, a sensibilidade dos testes de detecção viral direta diminui e a sensibilidade do teste sorológico aumenta. Desse modo, o teste deve ser realizado pelo menos três semanas após o início dos sintomas. Um teste de anticorpo negativo não exclui infecção anterior. Uma proporção de pessoas infectadas com SARS-CoV-2 pode não desenvolver anticorpos mensuráveis, limitando assim a sensibilidade de qualquer teste de anticorpos para detectar infecção anterior nesses indivíduos (CDC, 2022).

Atualmente, os testes sorológicos apresentam uso limitado como ferramenta de diagnóstico para covid-19. São poucos os casos com indicação deste método, como em indivíduos sintomáticos e não vacinados, na fase convalescente da doença

(após o 14º dia de início dos sintomas) e assintomáticos não vacinados, para realização de inquéritos epidemiológicos de avaliação da produção de anticorpos por exposição ao vírus (SES-MG, 2022). Não há indicação de realização do teste para diagnóstico da doença, tempo de retorno a atividades ou para avaliação de imunidade pós-vacinal (CDC, 2022).

O custo dos exames para detecção do SARS-CoV-2 apresenta algumas variações de acordo com o laboratório escolhido. Considerando os exames atualmente disponíveis e indicados no período pós-vacinal, os valores pesquisados em novembro de 2023 para realização destes exames em um laboratório particular de referência no estado de Minas Gerais foram R\$240,00 para o exame de RT-PCR e R\$86,00 para o exame de TR-AG.

3.6 ACOMETIMENTO RENAL NA COVID-19

A injúria renal aguda (IRA) foi definida de acordo com as diretrizes de prática clínica do *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* (KELLUM; LAMEIRE, 2013). Trata-se de uma redução abrupta (horas ou dias) da função renal, abrangendo um dano estrutural ou alteração da função renal. Geralmente a etiologia é multifatorial e pode acometer pacientes com patologias críticas. É definida pelas seguintes alterações:

- elevação dos níveis séricos de creatinina $\geq 0,3$ mg/dl em 48 horas; ou
- elevação dos níveis séricos de creatinina $\geq 1,5$ vez os valores basais (conhecido ou presumido dos últimos sete dias); ou
- débito urinário $\leq 0,5$ ml/kg/hora por seis horas.

A IRA pode ser classificada em três estágios (Tabela 1).

Tabela 1 - Classificação da injúria renal aguda em estágios, de acordo com a definição da *Kidney Disease Improving Global Outcomes*.

Estágio	Creatinina sérica	Débito urinário
1	Elevação de 1,5 - 1,9 vezes o valor basal ou elevação $\geq 0,3$ mg/dl	$\leq 0,5$ ml/kg/hora por 6-12 horas
2	Elevação de 2-2,9 vezes o valor basal	$\leq 0,5$ ml/kg/hora por mais de 12 horas
3	Elevação de 3 vezes o valor basal ou elevação para $\geq 4,0$ mg/dl ou início de terapia renal substitutiva	$\leq 0,3$ ml/kg/hora por 24 horas ou anúria ≥ 12 horas

Fonte: Adaptado de KELLUM; LAMEIRE, 2013.

A IRA pode ocorrer em pacientes hospitalizados com covid-19, principalmente naqueles internados em UTI, e está associada a maior mortalidade. Estudos do início da pandemia descreveram a associação entre infecção pelo SARS-CoV-2 e alterações renais, como hematúria, proteinúria e graus variados de injúria renal aguda (LEGRAND et al., 2021). Revisão sistemática com 30 estudos (N=18.043) de pacientes com covid-19 descreveu uma incidência de IRA de 9,2% nos pacientes hospitalizados e 32,6% nos pacientes internados em UTI (PASSONI et al., 2022).

Estudo retrospectivo realizado em um hospital terciário brasileiro analisou 207 pacientes internados com diagnóstico de covid-19 em ambiente de terapia intensiva. A incidência de IRA foi de 50,2% e a mortalidade neste grupo foi de 23,8%, superior ao grupo de pacientes que não apresentaram IRA (5,0%). Os autores avaliaram

também os pacientes com IRA que necessitaram de terapia renal substitutiva, e a mortalidade neste subgrupo foi de 35,3% (DOHER et al., 2020).

O mecanismo fisiopatológico da IRA induzida pela infecção por SARS-CoV-2 é multifatorial, com envolvimento de componente inflamatório local e sistêmico, lesão endotelial, ativação da cascata da coagulação, sistema renina-angiotensina e uso de substâncias nefrotóxicas. A lesão direta pelo vírus é proposta, porém ainda controversa (SHARMA et al., 2020).

A inflamação relaciona-se a mecanismos biológicos criados para conter patógenos invasivos e tratar lesões através da ativação de respostas imunes inata e adaptativa. O ideal é que o sistema imunológico reconheça o patógeno e tenha a resposta proporcional a este, com posterior retorno à homeostase. As citocinas desempenham um papel fundamental nesta resposta, com sinais reguladores que direcionam, amplificam e cessam a resposta imune. No entanto, em níveis elevados, as citocinas podem ter efeitos deletérios sistêmicos e causar danos colaterais a órgãos vitais (MERAD; MARTIN, 2020).

A resposta imune desencadeada pela covid-19 foi denominada de “tempestade de citocinas”. Constitui-se de uma resposta imune desregulada, com níveis circulantes elevados e sustentados de citocinas e hiperativação de células imunes, com disfunção orgânica secundária. As principais citocinas pró-inflamatórias envolvidas nesse processo são: IL-1 (interleucina-1), IL-6 (interleucina-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon-gama, proteína inflamatória de macrófagos (MIP) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (FAJGENBAUM; JUNE, 2020). Níveis elevados de IL-6 estão associados a maior mortalidade. Um estudo prospectivo com pacientes internados com covid-19 (N=1.484) avaliou os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e sua relação com evolução clínica, identificando níveis elevados de IL-6 e TNF- α como preditores independentes de gravidade (DEL VALLE et al., 2020).

A resposta inflamatória desregulada também pode interferir na cascata da coagulação pelo aumento da expressão do fator tecidual em células mononucleares, em resposta a citocinas pró-inflamatórias, principalmente a IL-6. O fator tecidual é responsável pela transformação de protrombina em trombina, e esta converte o fibrinogênio em fibrina, desencadeando um estado de hipercoagulabilidade e predispondo a formação de microtrombos em diversos órgãos como coração, pulmões, rins e cérebro (MERAD; MARTIN, 2020).

A necrose tubular aguda (NTA) é a lesão renal mais prevalente em estudos de autópsias de pacientes com covid-19 e em biópsias renais de pacientes infectados com SARS-CoV-2, no entanto, também são encontrados outros padrões de lesões glomerulares (SCHURINK et al., 2020). Estudo multicêntrico avaliou biópsias renais de pacientes internados com covid-19 e encontrou os seguintes achados histológicos: NTA (82%), glomerulopatia colapsante (41%) e microangiopatia trombótica (35%) (AKILESH et al., 2021).

A alteração glomerular mais comum é a glomerulopatia colapsante, encontrada principalmente em pacientes negros e com variantes gênicas de alto risco da apolipoproteína L-1 (APOL1) – demonstrado em estudos prévios em afrodescendentes na nefropatia associada ao HIV e a nefrite lúpica (SIEMENS et al., 2018). O possível mecanismo fisiopatológico é devido a lesão podocitária por interrupção da autofagia e da homeostase mitocondrial (LEGRAND et al., 2021).

Há também a probabilidade de acometimento renal através do sistema renina angiotensina. Como descrito anteriormente, a ECA-II é um receptor celular do SARS-CoV-2, através do qual o vírus penetra nas células. Há a interação da proteína estrutural S do vírus com a ECA-II no sítio extracelular, causando mudanças conformacionais, desestabilização da membrana celular e, conseqüentemente, a internalização do SARS-CoV-2 e da ECA-II. A proteína de superfície celular denominada enzima protease serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), também participa deste processo de penetração do vírus na célula, atuando como um facilitador através da clivagem da proteína S em subunidades S1/S2 (TAVARES et al., 2020).

Uma das principais funções da ECA-II é o de enzima do sistema renina-angiotensina, com a metabolização da angiotensina II para a formação do peptídeo angiotensina 1-7 (Ang 1-7). A Ang 1-7 tem ação antagônica aos efeitos da angiotensina II. Com a ligação do SARS-CoV-2 a ECA-II, há uma regulação negativa da ECA-II e, dessa forma, aumento dos níveis de angiotensina II e redução dos níveis da Ang 1-7, com potencialização das ações da angiotensina II (ativação do endotélio e plaquetas, vasoconstrição e liberação de citocinas pró-inflamatórias) (HENRY et al., 2021).

No início da pandemia foi aventada a hipótese que pacientes em uso de inibidores do sistema renina angiotensina, medicamentos de uso comum em pacientes hipertensos, poderiam aumentar a expressão da ECA-II e interferir na

incidência ou evolução da covid-19. Em um estudo multicêntrico, prospectivo, com 20 hospitais em sete países, não houve diferença no risco da infecção ou na gravidade da doença entre os pacientes em uso ou não de inibidores do sistema renina angiotensina (COHEN et al., 2021). Estudo clínico multicêntrico brasileiro (N=659) não mostrou diferença na letalidade ou progressão da doença entre os grupos que mantiveram o uso de inibidores do sistema renina angiotensina ou que suspenderam a medicação (LOPES et al., 2021).

As comorbidades podem contribuir para uma apresentação mais grave da “tempestade de citocinas” e, conseqüentemente, da covid-19. Entre elas destacam-se a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e obesidade, nos quais postula-se como fatores causais para um estado pró-inflamatório crônico prévio ou um menor limiar para o desenvolvimento da disfunção orgânica pela resposta imune (FAJGENBAUM; JUNE, 2020).

As doenças cardíacas e o estado volêmico do paciente são fatores adicionais. A síndrome cardiorrenal associada a insuficiência do ventrículo direito favorece o desenvolvimento da congestão renal. De forma semelhante, a insuficiência de ventrículo esquerdo causa uma redução do débito cardíaco, da pressão arterial e, conseqüentemente, uma hipoperfusão renal (RONCO; REIS; HUSAIN-SYED, 2020).

A hipovolemia secundária a desidratação por febre, vômitos, diarreia ou perda de líquido para o terceiro espaço, pode contribuir para o desenvolvimento da IRA, pelo componente pré-renal, assim como a hipotensão decorrente da vasodilatação pela sepse (ADAMCZAK; SURMA; WIECEK, 2022).

A Figura 5 apresenta esquematicamente o resumo do mecanismo fisiopatológico da lesão renal pela covid-19.

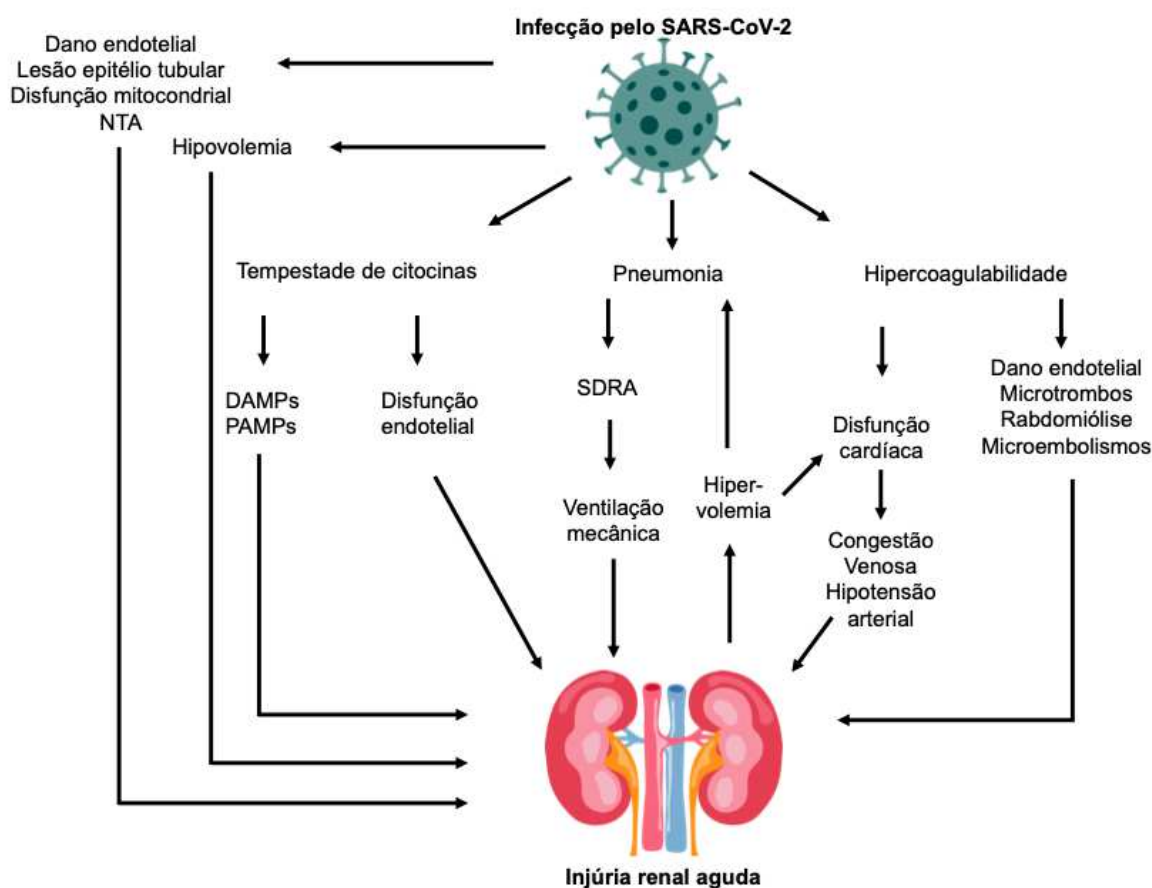


Figura 5 - Resumo do mecanismo fisiopatológico multifatorial de acometimento renal pela covid-19.

NTA: necrose tubular aguda; DAMPs: moléculas associadas a danos; PAMPs: moléculas associadas a patógenos; SDRA: síndrome do desconforto respiratório no adulto.

Fonte: Adaptado de RONCO; REIS; HUSAIN-SYED, 2020.

Há uma íntima relação entre lesão pulmonar e renal em pacientes críticos, já descrita previamente à pandemia da covid-19. Uma revisão sistemática com 23 estudos (N=10.333), demonstrou um risco aumentado de IRA em pacientes submetidos a ventilação mecânica (VM), com *odds ratio* de 3,1 (IC 95% 2,3 - 4,2). Os possíveis mecanismos envolvidos são fatores hemodinâmicos secundários a pressão intratorácica positiva e liberação de mediadores inflamatórios pelos pulmões ventilados para a circulação sistêmica (VAN DEN AKKER; EGAL; GROENEVELD, 2013).

A ventilação com pressão positiva e pressão expiratória final positiva (PEEP) está associada a redução do fluxo sanguíneo renal, da taxa de filtração glomerular e do débito urinário. O aumento da pressão intratorácica pode interferir na função do ventrículo direito e causar congestão renal, secundária a redução do retorno venoso.

Níveis elevados de pressão positiva e auto-PEEP, especialmente em pacientes portadores de doença obstrutiva pulmonar crônica, pode ocasionar aumento da pressão intra-abdominal, a qual compromete o fluxo sanguíneo microvascular renal (HUSAIN-SYED; SLUTSKY; RONCO, 2016).

O desenvolvimento de SDRA pela lesão pulmonar da covid-19 causa o recrutamento de células imunes, incluindo macrófagos, células T efectoras e neutrófilos polimorfonucleares. Há a liberação de citocinas no interior dos pulmões em resposta às moléculas associadas a danos (*damage associated molecular patterns* - DAMPs) e moléculas associados aos patógenos (*pathogen associated molecular patterns* - PAMPs), causando um *feedback* positivo de recrutamento de células inflamatórias e danos nos tecidos. Neutrófilos ativados liberam armadilhas extracelulares de neutrófilos, contribuindo para a resposta inflamatória e aumentando o risco de trombose local. Como pacientes com SDRA necessitam de VM com pressão positiva mais elevada, há uma acentuação dos efeitos hemodinâmicos secundários, o que pode agravar a lesão renal aguda. A pressão intersticial renal é aumentada pelo edema tecidual local, o que contribui para a progressão da lesão tubular. A liberação de DAMPs e PAMPs na circulação atua como aditivo para aumento da resposta imune, inflamação regional renal e a trombose mediada pelo sistema imunológico (LEGRAND et al., 2021).

Após o desenvolvimento da IRA, de acordo com os critérios apresentados na tabela 1, uma parcela destes pacientes evolui para necessidade de terapia renal substitutiva. As seguintes indicações de TRS foram consideradas: manifestações clínicas de uremia (pericardite, encefalopatia ou declínio inexplicável do estado mental); anormalidades laboratoriais refratárias compostas por azotemia (uréia > 100 mg/dL), nível sérico de potássio de 6,0 mmol ou mais por litro, pH de 7,20 ou menos e nível de bicarbonato sérico de 12 mmol por litro ou menos; ou evidência de insuficiência respiratória grave com base em uma relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial e a fração inspirada de oxigênio de 150 ou menos e percepção clínica de sobrecarga de volume (STARRT-AKI, 2020).

3.7 UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA, NO ÂMBITO DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

A UTI é um setor específico de saúde, com um sistema organizado capaz de oferecer um suporte vital multissistêmico, através de uma infraestrutura hospitalar, com suporte tecnológico avançado e equipe de saúde multiprofissional qualificada. São estratificadas de acordo com os níveis de cuidados:

- Nível de atenção III (muito alto): pacientes com múltiplas falências agudas de órgãos vitais ou em risco de desenvolvê-las, com caráter de ameaça imediata à vida. Necessitam de cuidados de equipe multiprofissional especializada e habilitada, e condições de oferta de monitorização, suporte hemodinâmico (fármacos vasoativos em infusão contínua) e/ou assistência respiratória e/ou terapia de substituição renal.
- Nível de atenção II (alto): pacientes com falência aguda de órgãos vitais ou em risco de desenvolvê-la, com caráter de ameaça à vida, que necessitam de monitoramento e/ou suporte de menor complexidade, como assistência respiratória ou terapia de substituição renal ou droga vasoativa em infusão intravenosa contínua.
- Nível de atenção I (médio-baixo): pacientes de cuidados intermediários (ou semi-intensivos) que necessitam de monitoração por risco de desenvolver uma ou mais falências agudas de órgãos ou que estão se recuperando de condições críticas, mas cuja condição requer maior intensidade de cuidado da equipe multiprofissional, nos quais o paciente não pode ser conduzido numa enfermaria (CFM, 2020a).

Como pré-requisito de habilitação de um serviço de saúde para realização de TRS, há uma série de rigorosas normas técnicas exigidas pelo Ministério da Saúde, descritos na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) número 11, de 13 de março de 2014 (BRASIL, 2014). Entre as unidades de terapia intensiva, apenas unidades nível II e III possuem este recurso no Brasil, conforme descrito anteriormente (CFM, 2020a).

A oferta de leitos de UTI em estabelecimentos conveniados ao Sistema Único de Saúde (SUS) ou particulares aumentou cerca de 45% no período da pandemia de covid-19, com a maioria destes leitos para atendimento exclusivo de pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, como observado na Figura 5. Considerando os últimos dez anos, esse aumento foi considerável (Figura 6). (CFM, 2020b).

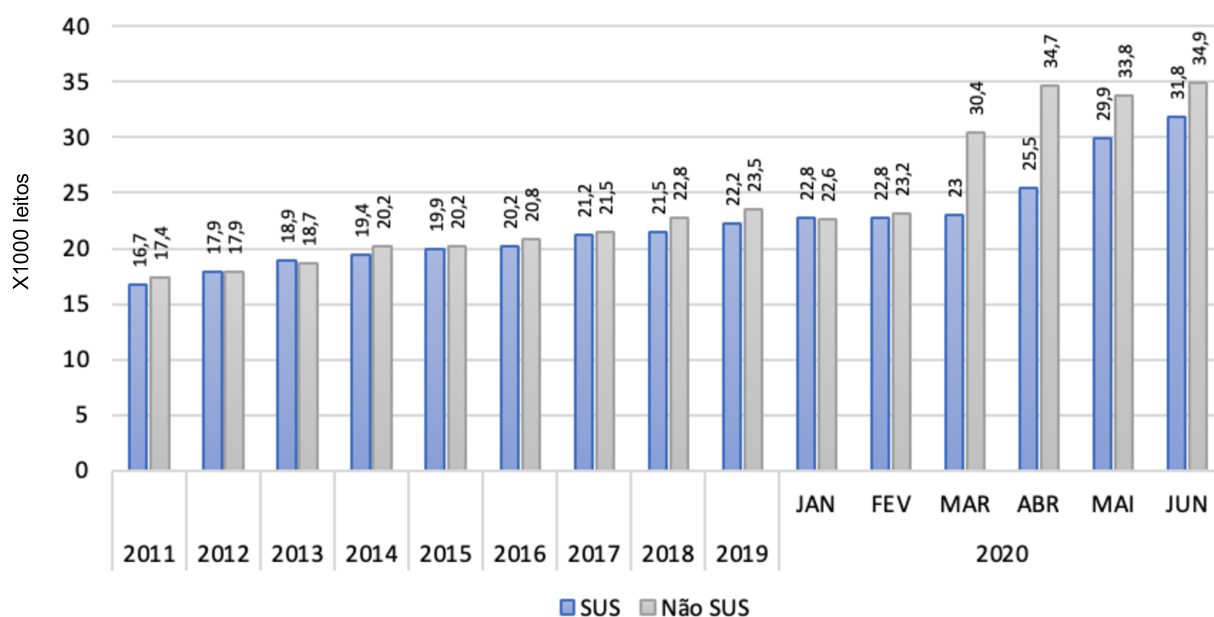


Figura 6 - Distribuição de leitos de Unidade de Terapia Intensiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e do Sistema Suplementar (não SUS) no Brasil, no período de 2011 a junho de 2020

Fonte: Adaptado de Conselho Federal de Medicina (CFM, 2020b).

A distribuição dos leitos de UTI covid ocorreu de forma desproporcional no âmbito regional, com predomínio nos estados do sudeste do país, responsáveis por cerca de 40% destes leitos. Dessa forma, houve um aumento na desproporção na relação número de leitos de UTI por habitantes entre os estados brasileiros. Dados retirados do DATASUS do mês de agosto de 2021 (mês com maior média de número de leitos SUS de UTI covid em funcionamento), mostraram que o Espírito Santo possuía a maior distribuição per capita de leitos SUS de UTI covid (2,2 leitos/10.000 habitantes) e o Distrito Federal, com a menor distribuição (0,3 leitos/10.000 habitantes) (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição de leitos de unidades de terapia intensiva covid-19 do Sistema Único de Saúde nos diferentes estados brasileiros e relação leitos de terapia intensiva covid por 10.000 habitantes em cada estado.

Estado	Leitos de UTI covid – SUS	Leitos de UTI covid - SUS, por 10.000 habitantes
Espírito Santo	897	2,2
Mato Grosso	575	1,6
Santa Catarina	1099	1,5
Rio Grande do Sul	1665	1,5
Paraná	1610	1,4
São Paulo	6443	1,4
Pernambuco	1324	1,4
Mato Grosso do Sul	386	1,4
Tocantins	193	1,2
Minas Gerais	2530	1,2
Ceará	1085	1,2
Paraíba	437	1,1
Rondônia	195	1,1
Goiás	1088	1,1
Alagoas	329	1,0
Rio de Janeiro	1699	1,0
Rio Grande do Norte	346	1,0
Amapá	85	1,0
Piauí	307	0,9
Roraima	54	0,8
Bahia	1218	0,8
Sergipe	165	0,7
Amazonas	247	0,6
Acre	50	0,6
Maranhão	361	0,5

Pará	436	0,5
Distrito Federal	93	0,3

SUS: Sistema Único de Saúde; UTI: unidades de terapia intensiva.
Fonte: DATASUS, 2021.

Considerando-se a distribuição por região do Brasil, a região Sul teve a maior distribuição per capita de leitos SUS de UTI covid (1,4 leitos/10.000 habitantes) e a região Norte, a menor distribuição (0,7 leitos/10.000 habitantes) (Tabela 2) (BRASIL, 2021) (IBGE, 2021).

Tabela 3 - Distribuição de leitos de unidades de terapia intensiva covid-19 do Sistema Único de Saúde nas regiões brasileiras e relação de leitos de terapia intensiva covid-19 por 10.000 habitantes em cada região.

Região	Leitos SUS de UTI covid	Leitos SUS de UTI covid por 10.000 habitantes
Sul	4.374	1,4
Sudeste	11.569	1,3
Centro-Oeste	2.049	1,2
Nordeste	5.572	1,0
Norte	1.260	0,7

SUS: Sistema Único de Saúde; UTI: unidades de terapia intensiva.
Fonte: DATASUS, 2021.

Com a distribuição desigual de leitos UTI covid, principalmente nos estados com uma menor proporção, o manejo adequado dos pacientes sob risco de evolução com complicações da covid-19 e necessidade de suporte intensivo, como VM, uso de aminas vasoativas e TRS, tornou-se essencial para uma utilização racional do escasso recurso disponível. Desta maneira, o desenvolvimento de ferramentas que possam prever o risco de complicações, como a necessidade de TRS, tem papel de destaque no contexto da pandemia.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

- Desenvolver e validar de um escore de risco de evolução para necessidade de TRS, em pacientes adultos hospitalizados por covid-19.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a frequência de IRA e necessidade de TRS em pacientes adultos internados por covid-19 que evoluíram para óbito.
- Avaliar os preditores de risco de evolução para necessidade de TRS em pacientes adultos hospitalizados por covid-19.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Este estudo é um subestudo “Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-CoV-2 (covid-19)”. Trata-se de um estudo observacional, retrospectivo, multicêntrico, a partir de uma coorte de pacientes internados com covid-19, em 37 hospitais, localizados em 17 cidades, de cinco estados brasileiros. O período do estudo foi de 01 de março de 2020 a 30 de setembro de 2020 (MARCOLINO et al., 2021b).

O presente estudo também incluiu dados do estudo de coorte retrospectiva “Fragilidade e covid-19 (CO-FRIL)”, que incluiu pacientes internados por covid-19, no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, de 30 de março a 07 de julho de 2020 (ALIBERTI et al., 2021).

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos pacientes com idade maior ou igual a 18 anos, internados com diagnóstico da covid-19, confirmado por testes laboratoriais (RT-PCR ou teste sorológico), conforme critérios da WHO (WHO, 2020), admitidos em um dos hospitais participantes, no período do estudo. Foram excluídos desta análise pacientes com idade menor que 18 anos, gestantes, pacientes transferidos de outros hospitais ou admitidos nos hospitais participantes com outro diagnóstico inicial e que desenvolveram sintomas de covid-19 durante a hospitalização, pacientes em tratamento paliativo ou dialíticos à admissão.

5.3 COLETA DOS DADOS

Os dados foram coletados de prontuários médicos dos pacientes admitidos por demanda direta nas instituições hospitalares participantes, excluindo-se os pacientes transferidos de outros serviços. As informações coletadas incluíram dados clínicos e demográficos, resultados de exames complementares, tratamento instituído (incluindo TRS) e desfechos clínicos. Foram coletados em três fases distintas da hospitalização:

admissão hospitalar, período durante a internação e desfecho (alta, óbito ou transferência).

As variáveis coletadas e analisadas foram as seguintes, de acordo com a fase hospitalar:

Admissão hospitalar:

- Características demográficas: idade (data de nascimento), sexo ao nascimento;
- História patológica pregressa (hipertensão arterial, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, fibrilação/flutter atrial, acidente vascular cerebral isquêmico, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus, obesidade, cirrose, doença renal crônica, infecção pelo HIV, neoplasia maligna, transplante, procedimento cirúrgico nos últimos 90 dias), tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas;
- Medicamentos de uso contínuo prévios à hospitalização (anti-inflamatório; amiodarona; anticoagulante oral; betabloqueador; bloqueador de canal de cálcio; corticoide oral ou inalatório; digitálico; diurético de alça, poupador de potássio ou tiazídico; hipoglicemiante oral; imunossupressor inibidor do receptor da enzima de conversão de angiotensina/bloqueador do receptor de angiotensina II; insulina);
- Características clínicas à admissão: tempo de sintomas (febre – mesmo que referida; tosse seca; tosse produtiva; dor de garganta; dispneia; diarreia; náusea e vômitos; cefaleia; coriza; irritabilidade e confusão; adinamia; mialgia; artralgia; anosmia; ageusia; rash cutâneo), escala de coma de Glasgow, estado/nível de consciência, pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio, uso de oxigênio suplementar, ventilação mecânica invasiva;
- Exames complementares à admissão (primeiros exames registrados, até no máximo 24 horas da admissão): eletrocardiograma, ecocardiograma, radiografia de tórax, tomografia computadorizada de tórax e exames laboratoriais (hemograma, albumina, bilirrubinas, proteína C reativa, creatinofosfoquinase, D-dímero, enzimas hepáticas, função renal, ionograma, ferritina, coagulograma, gasometria arterial, desidrogenase láctica, lactato, procalcitonina, troponina).

Internação hospitalar:

- Avaliação clínica no terceiro e quintos dias de internação (D3 e D5, respectivamente, contando o dia de admissão como D1): escala de coma de Glasgow, estado/nível de consciência, pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio, uso de oxigênio suplementar, ventilação mecânica invasiva;
- Exames complementares durante a internação (após 24 horas da admissão):
- Exames laboratoriais: hemograma (maior e menor valor), albumina (menor valor), bilirrubinas (maior valor), proteína C reativa (maior valor), D-dímero (maior valor), enzimas hepáticas (maior e menor valor), função renal (maior valor), ionograma (maior e menor valor), ferritina (maior valor), fibrinogênio (maior valor), gasometria arterial, desidrogenase lática, lactato (maior valor), coagulograma (maior valor), troponina (maior valor);
- Exames de imagem (primeiro exame realizado após 24 horas da admissão): radiografia de tórax e tomografia computadorizada de tórax;
- Medicamentos recebidos durante a hospitalização (D1 até o dia da alta hospitalar ou óbito): antivirais, cloroquina, hidroxicloroquina, antibiótico, anticoagulante, antiarrítmico, antifúngico, corticoterapia, ivermectina, interferon, imunoglobulina, anticorpo monoclonal, doses e efeitos adversos relacionados ao uso de cloroquina e hidroxicloroquina;
- Cuidados suportivos: uso de aminas vasoativas, terapia renal substitutiva, ventilação mecânica invasiva.

Alta hospitalar ou óbito:

- Desfechos de saúde: ocorrência de alterações eletrocardiográficas, alterações no ecocardiograma, choque séptico, coagulação intravascular disseminada, complicações cardiovasculares, infecção nosocomial, evento tromboembólico, complicações hemorrágicas, hiperglicemia, infecções nosocomiais, síndrome de angústia respiratória do adulto, ventilação mecânica (uso e tempo de utilização), terapia renal substitutiva, necessidade de terapia intensiva e tempo de permanência e óbito;
- Transferência para outra instituição, com o nome da instituição.

Pesquisadores treinados coletaram dados dos prontuários para o *Research Electronic Data Capture* (REDCap) (HARRIS et al., 2009; HARRIS et al., 2019) mantido pelo Centro de Telessaúde do Hospital Universitário da Universidade Federal de Minas Gerais (SORIANO MARCOLINO et al., 2016). Para garantir a confiabilidade e monitorar a qualidade dos dados, todos os registros passaram periodicamente por verificações automáticas, para identificar *outliers* e *missings*.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram descritas como frequência absoluta e relativa e as variáveis contínuas por média e quartil. Os dados iniciais foram divididos em amostra de desenvolvimento e amostra de validação, com base na data de admissão hospitalar, utilizando como ponto de corte para a validação temporal a data de 21 de julho de 2020.

Os preditores foram imputados se tivessem até dois terços dos valores incompletos. Variáveis com maior proporção de valores faltantes não foram incluídas na análise. Após analisar os padrões de dados ausentes, estes valores foram tratados como faltas ao acaso (*missing at random*) e o método de imputação múltipla *multiple imputation with chained equations* (MICE) foi utilizada para lidar com os valores ausentes nas variáveis candidatas. Os resultados de dez conjuntos de dados imputados, cada um com dez interações, foram então combinados, seguindo as regras de *Rubin* (RUBIN, 2004). Os resultados não foram imputados.

Todas as análises foram feitas utilizando o *software* R (versão 4.0.2), com pacotes *mgcv*, *finalfit*, *mice*, *glmnet*, *pROC*, *rms*, *rmda* e *psfmi*. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos ao nível de significância de 5% e intervalo de confiança 95%.

5.5 DESENVOLVIMENTO DO MODELO DE ESCORE DE RISCO

A seleção dos preditores de risco foi baseada no raciocínio clínico e na revisão da literatura antes da modelagem. A amostra de desenvolvimento incluiu pacientes admitidos antes de 21 de julho de 2020. Realizou-se a seleção de variáveis através de modelos aditivos generalizados (GAM), avaliando as relações entre a necessidade de TRS e preditores contínuos (através de *splines* de placas finas penalizadas) e

categóricos (como componentes lineares) e calculando D1- (teste Wald multivariado) e D2 -estatística (reúne as estatísticas de teste das análises repetidas).

As variáveis contínuas foram categorizadas em pontos de corte, objetivando-se a utilização à beira leito. Posteriormente, foi utilizado o método de regressão LASSO - *Least Absolute Shrinkage and Selection Operator*, para derivar a pontuação escalando os coeficientes encolhidos (penalizados por L1). Métodos de validação cruzada de dez vezes, com base no critério de erro quadrático médio, foram usados para escolher o parâmetro de penalidade λ em LASSO.

Sessenta e três potenciais variáveis preditoras de risco coletadas na apresentação hospitalar foram identificadas. Destas, 20 foram excluídas por alta colinearidade e 11 por alto número de variáveis ausentes. Consequentemente, 32 variáveis foram testadas (Anexo 1).

Quatro preditores importantes da necessidade de TRS durante a hospitalização foram identificados usando o método GAM: necessidade de VM, sexo masculino, creatinina elevada na apresentação hospitalar e diabetes. Os níveis séricos de creatinina foram categorizados de acordo com o *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA) (VINCENT et al., 1998). O escore recebeu o nome de MMCD devido aos preditores de risco de TRS escolhidos, sendo **M**: *mechanical ventilation* (necessidade de ventilação mecânica); **M**: *male* (sexo masculino); **C**: *creatinine* (níveis séricos de creatinina à admissão) e **D**: *diabetes* (presença de diabetes mellitus).

A escore varia entre 0 e 23, com um escore alto indicando maior risco de diálise. Os grupos de risco foram propostos com base nas probabilidades previstas: não alto risco (pontuação de 0 a 10), alto risco (pontuação de 11 a 14) e muito alto risco (pontuação de 15 a 23).

5.6 MODELO DE VALIDAÇÃO

A validação externa compreendeu a validação temporal e geográfica. Os pacientes internados nos hospitais participantes de 22 de julho de 2020 a setembro de 2020 foram incluídos como coorte de validação temporal. Além disso, foi realizada validação externa independente (geográfica). A análise incluiu uma coorte de pacientes do Hospital Universitário de São Paulo, internados no período de 30 de

março a 7 de julho de 2020. Os critérios de inclusão e exclusão foram os mesmos citados anteriormente.

5.7 MEDIDAS DE PERFORMANCE

Para avaliar a calibração do modelo, as probabilidades de TRS previstas foram plotadas *versus* os valores observados. Para avaliar a discriminação do modelo, calculou-se a área sob a curva característica de operação do receptor (AUROC), com o respectivo intervalo de confiança (IC 95%), obtido por meio de 2.000 amostras *bootstrap*. Valores preditivos positivos e negativos dos grupos de risco derivados também foram calculados. A pontuação de Brier foi usada para avaliar o desempenho geral.

5.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, sob o número CAAE: 30350820.5.1001.0008. O termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensado devido à situação de pandemia e ao uso de dados não identificados. De fato, o banco de dados utilizado no estudo (plataforma REDCap™) não possui identificação dos pacientes, garantindo o absoluto sigilo e a impossibilidade de relacionar as informações ao indivíduo. Os dados coletados foram utilizados apenas para propósitos de pesquisa.

6. RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em formato de artigo científico, que foi publicado na revista científica *BMC Medicine*, na data de dois de setembro de 2022.

6.1 ARTIGO CIENTÍFICO

Development and validation of the MMCD score to predict kidney replacement therapy in COVID-19 patients

Authors:

Flávio de Azevedo Figueiredo MD^{1,2} (Figueiredo FA, flavio.figueiredo@ufla.br; 0000-0002-3100-2565)

Lucas Emanuel Ferreira Ramos³ (Ramos LEF, luckermos19@gmail.com; 0000-0001-7844-0581)

Rafael Tavares Silva³ (Silva RT, rafaelsilva@posteo.net; 0000-0002-9270-5328)

Daniela Ponce MD, PhD⁴ (Ponce D, daniela.ponce@unesp.br; 0000-0002-6178-6938)

Rafael Lima Rodrigues de Carvalho²⁴ PhD (Carvalho RLR, rafaelsjdr@hotmail.com; 0000-0003-3576-3748)

Alexandre Vargas Schwarzbald⁵ MD, PhD (Schwarzbald AV, alexvspoa@gmail.com; 0000-0002-5535-6288)

Amanda de Oliveira Maurílio⁶ MD (Maurílio AO, amandaoliveira.maurilio@gmail.com; 000-0002-9355-9596)

Ana Luiza Bahia Alves Scotton⁷ MD (Scotton ALBA, analuiza.bahia@yahoo.com.br; 0000-0002-5857-2031)

Andresa Fontoura Garbini⁸ B.Sc (Garbini AF, andrygarbini@hotmail.com; 0000-0002-3467-2150)

Bárbara Lopes Farace⁹ MD (Farace BL, barbarafarace@gmail.com; 000-0002-

6172-1093)

Bárbara Machado Garcia¹⁰ (Garcia BM, barbaramgarcia1234@gmail.com; 0000-0001-6538-9086)

Carla Thais Cândida Alves da Silva¹¹ (Silva CTCA, carlatcas@gmail.com; 0000-0003-1726-4494)

Christiane Corrêa Rodrigues Cimini^{12,13} MD, MSc (Cimini CCR, christiane.cimini@gmail.com; 0000-0002-1973-1343)

Cíntia Alcantara de Carvalho¹⁴ B.Sc (Carvalho CA, carvalho.cintiaa@gmail.com; 0000-0001-8240-2481)

Cristiane dos Santos Dias¹⁵ MD, MSc, PhD (Dias CS, cristianedias@ufmg.br; 0000-0001-6559-3300)

Daniel Vitorio Silveira¹⁶ MD, MSc (Silveira DV, danielvez@gmail.com; 0000-0002-7381-1651)

Euler Roberto Fernandes Manenti¹⁷ MD, PhD (Manenti ERF, eulermanenti@gmail.com; 0000-0003-1592-4727)

Evelin Paola de Almeida Cenci¹⁸ B.Sc (Cenci EPA, assistencial6_hu@centrodepesquisaclinica.com.br; 0000-0001-8548-9279)

Fernando Anschau⁸ MD, PhD (Anschau F, afernando@ghc.com.br; 0000-0002-2657-5406)

Fernando Graça Aranha¹⁹ MD (Aranha FG, fgaranha@icloud.com; 0000-0001-9173-8892)

Filipe Carrilho de Aguiar²⁰ MD (Aguiar FC, filipe.carrilhoag@gmail.com; 0000-0002-8277-2631)

Frederico Bartolazzi¹¹ MD, MSc (Bartolazzi F, fredlazzi@hotmail.com; 0000-0002-9696-4685)

Giovanna Grunewald Vietta¹⁹ MD, PhD (Vietta GG, ggvietta@gmail.com; 0000-0002-0756-3098)

Guilherme Fagundes Nascimento¹⁶ MD, MSc (Nascimento GF, guilhermefagundesn@hotmail.com; 0000-0001-9064-7067)

Helena Carolina Noal⁵ MSc (Noal HC, helenacnoal@gmail.com; 0000-0001-9912-2881)

Helena Duani²¹ MD, PhD (Duani H, hduani@yahoo.com.br; 0000-0001-9345-018X)

Heloisa Reniers Vianna²² MD, MSc (Vianna HR, hrvianna@hotmail.com; 0000-0003-1144-6262)

Henrique Cerqueira Guimarães⁹ MD, PhD (Guimarães HC, hcerqueirag@gmail.com; 0000-0001-6511-7400)

Joice Coutinho de Alvarenga¹⁴ MD (Alvarenga JC, joice-alvarenga@hotmail.com; 0000-0003-3536-7112)

José Miguel Chatkin²³ MD, PhD (Chatkin JM, jmchatkin@pucri.br; 0000-0002-4343-025X)

Júlia Parreiras Drumond de Moraes²² MD (Moraes JPD, juliadrumond_@hotmail.com; 0000-0002-9538-6828)

Juliana Machado Rugolo⁴ B.Sc (Machado-Rugolo J, jr.machado@unesp.br; 0000-0003-3984-4959)

Karen Brasil Ruschel^{17,24} PhD (Ruschel KB, karenbruschel@gmail.com; 0000-0002-6362-1889)

Karina Paula Medeiros Prado Martins^{21,24} MD, MSc (Martins KPM, kkpmprado2@gmail.com; 0000-0002-8313-7429)

Luanna Silva Monteiro Menezes^{25,26} MD (Menezes LSM, luannasmonteiro@gmail.com; 0000-0002-6621-3338)

Luciana Siuves Ferreira Couto²⁵ (Couto LSF, lucianasiuves@gmail.com; 0000-0002-7948-222X)

Luís César de Castro²⁸ PhD (Castro LC, pharmlucamsc@gmail.com; 0000-0003-2379-0167)

Luiz Antônio Nasi²⁷ MD, PhD (Nasi LA, Inasi@terra.com.br; 0000-0002-7069-5827)

Máderson Alvares de Souza Cabral²¹ MD (Cabral MAS, madersonalvares@hotmail.com; 0000-0001-8556-1998)

Maiara Anschau Floriani²⁷ MSc (Floriani MA, maiara.floriani@hmv.org.br; 0000-0002-2981-9445)

Maíra Dias Souza²⁶ MD (Souza MD, mairadiassouza@gmail.com; 0000-0003-3546-4000)

Maira Viana Rego Souza e Silva¹ MD (Souza-Silva MVR, mairavsouza@gmail.com; 0000-0003-2079-7291)

Marcelo Carneiro²⁹ MD, PhD (Carneiro M, marceloc@unisc.br; 0000-0003-3603-1987)

Mariana Frizzo de Godoy²³ MD (Godoy MF, mfdegodoy@gmail.com; 0000-0002-6631-8826)

Maria Aparecida Camargos Bicalho¹⁰ MD, PhD (Bicalho MAC, macbicalho@gmail.com; 0000-0001-6298-9377)

Maria Clara Pontello Barbosa Lima³⁰ (Lima MCPB, mariaclarapontellobl@gmail.com; 0000-0003-0461-2787)

Márlon Juliano Romero Aliberti^{31,32} MD, PhD (Aliberti MJR, maliberti@usp.br; 0000-0001-7467-1745)

Matheus Carvalho Alves Nogueira³³ MD (Nogueira MCA, mathnogueira42@gmail.com; 0000-0002-0241-9046)

Matheus Fernandes Lopes Martins³⁴ (Martins MFL, matheus_flm@hotmail.com)

Milton Henriques Guimarães-Júnior³⁴ MD, MSc (Guimarães Júnior MH, miltonhenriques@yahoo.com.br; 0000-0002-2127-8015)

Natália da Cunha Severino Sampaio³⁵ BSc (Sampaio NCS, natsamster@gmail.com; 0000-0002-5799-8006)

Neimy Ramos de Oliveira³⁵ MD (Oliveira NR, neimyramos@gmail.com; 0000-0001-5408-9459)

Patricia Klarmann Ziegelmann^{24,36} PhD (Ziegelmann PK, patriciakz99@gmail.com; 0000-0002-2851-2011)

Pedro Guido Soares Andrade³⁷ MD (Andrade PGS, peuguido@icloud.com; 0000-0002-4511-5149)

Pedro Ledic Assaf³⁸ MD (Assaf PL, pedro.ledic@hmdcc.com.br; 0000-0002-8419-5719)

Petrônio José de Lima Martelli²⁰ MSc, PhD (Martelli P JL, petroniocarla@uol.com.br; 0000-0001-6920-6435)

Polianna Delfino Pereira^{1,24} MSc, PhD (Delfino-Pereira P, polidelfino@yahoo.com.br; 0000-0003-2406-6576)

Raphael Castro Martins³⁶ (Martins RC, rapahaelcm@gmail.com; 0000-0003-2167-3645)

Rochele Mosmann Menezes²⁹ MD (Menezes RM, rochelemenezes@unisc.br; 0000-0002-1548-1607)

Saionara Cristina Francisco³⁸ MSc (Francisco SC, saionaracf@gmail.com; 0000-0002-9655-6294)

Silvia Ferreira Araújo³⁷ MD (Araújo SF, silviaferreiragastro@gmail.com; 0000-0003-4782-5440)

Talita Fischer Oliveira²⁶ MD (Oliveira TF, talitafischeroliveira@gmail.com; 0000-0002-4614-3109)

Thainara Conceição de Oliveira¹⁸ B.Sc (Oliveira TC, thainarastaehler@hotmail.com; 0000-0002-1248-2305)

Thaís Lorena Souza Sales^{24,39} MSc (Sales TLS, thaislorenass30@yahoo.com.br; 0000-0002-1571-3850)

Thiago Junqueira Avelino-Silva MD^{31,40}, PhD (Avelino-Silva TJ, thiago.avelino@usp.br; 0000-0001-9347-0519)

Yuri Carlotto Ramires²⁸ MD (Ramires YC, yuri.ramires@gmail.com; 0000-0002-0730-8716)

Magda Carvalho Pires³ PhD (Pires MC, magda@est.ufmg.br; 0000-0003-3312-4002)

Milena Soriano Marcolino^{1,21,24,41} MD, MSc, PhD (Marcolino MS, milenamarc@gmail.com; 0000-0003-4278-3771)

Affiliations

¹Department of Internal Medicine, Medical School, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Professor Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte, Brazil.

²Department of Medicine, Universidade Federal de Lavras. Aqueanta Sol, Lavras, Brazil.

³Department of Statistics, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Presidente Antônio Carlos, 6627, Belo Horizonte, Brazil.

⁴Botucatu Medical School, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, Botucatu, Brazil.

⁵Hospital Universitário de Santa Maria. Av. Roraima, 1000, Santa Maria, Brazil.

- ⁶Hospital São João de Deus. R. do Cobre, 800, Divinópolis, Brazil.
- ⁷Hospital Regional Antônio Dias. R. Maj. Gote, 1231, Patos de Minas, Brazil.
- ⁸Hospital Nossa Senhora da Conceição and Hospital Cristo Redentor. Av. Francisco Trein, 326, Porto Alegre, Brazil.
- ⁹Hospital Risoleta Tolentino Neves. R. das Gabirobas, 01, Belo Horizonte, Brazil.
- ¹⁰Hospital Júlia Kubitschek. Av. Professor Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte, Brazil.
- ¹¹Hospital Santo Antônio. Praça Dr. Márcio Carvalho Lopes Filho, 501, Curvelo, Brazil.
- ¹²Hospital Santa Rosália. R. do Cruzeiro, 01, Teófilo Otoni, Brazil.
- ¹³Mucuri Medical School, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. R. Cruzeiro, 01, Teófilo Otoni, Brazil.
- ¹⁴Hospital João XXIII. Av. Professor Alfredo Balena, 400, Belo Horizonte, Brazil.
- ¹⁵Department of Pediatrics, Medical School, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Professor Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte, Brazil.
- ¹⁶Hospital UNIMED BH. Av. do Contorno, 3097, Belo Horizonte, Brazil.
- ¹⁷Hospital Mãe de Deus. R. José de Alencar, 286, Porto Alegre, Brazil.
- ¹⁸Hospital Universitário Canoas. Av. Farroupilha, 8001, Canoas, Brazil.
- ¹⁹Hospital SOS Córdio. Rodovia, SC-401, 121, Florianópolis, Brazil.
- ²⁰Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Recife, Brazil.
- ²¹Medical School and University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais. Avenida Professor Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte, Brazil.
- ²²Hospital Universitário Ciências Médicas. R. dos Aimorés, 2896, Belo Horizonte, Brazil.

- ²³Hospital São Lucas da PUCRS. Av. Ipiranga, 6690, Porto Alegre, Brazil.
- ²⁴Institute for Health Technology Assessment (IATS/ CNPq). R. Ramiro Barcelos, 2359, Porto Alegre, Brazil.
- ²⁵Hospital Luxemburgo. R. Gentios, 1350, Belo Horizonte, Brazil.
- ²⁶Hospital Metropolitano Odilon Behrens. R. Formiga, 50, Belo Horizonte, Brazil.
- ²⁷Hospital Moinhos de Vento. R. Ramiro Barcelos, 910, Porto Alegre, Brazil.
- ²⁸Hospital Bruno Born. Av. Benjamin Constant, 881, Lajeado, Brazil.
- ²⁹Hospital Santa Cruz. R. Fernando Abott, 174, Santa Cruz do Sul, Brazil.
- ³⁰Medical School, Universidade Federal de Ouro Preto. R. Diogo de Vasconcelos, 122, Ouro Preto, Brazil.
- ³¹Laboratorio de Investigacao Medica em Envelhecimento (LIM-66), Serviço de Geriatria, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.
- ³²Research Institute, Hospital Sirio-Libanês, Sao Paulo, Brazil.
- ³³Hospitais da Rede Mater Dei. Av. do Contorno, 9000, Belo Horizonte, Brazil.
- ³⁴Hospital Márcio Cunha. Av. Kiyoshi Tsunawaki, 48, Ipatinga, Brazil.
- ³⁵Hospital Eduardo de Menezes. R. Dr. Cristiano Rezende, 2213, Belo Horizonte, Brazil.
- ³⁶Hospital Tacchini. R. Dr. José Mário Mônaco, 358, Bento Gonçalves, Brazil.
- ³⁷Hospital Semper. Alameda Ezequiel Dias, 389, Belo Horizonte, Brazil.
- ³⁸Hospital Metropolitano Doutor Célio de Castro. R. Dona Luiza, 311, Belo Horizonte, Brazil.
- ³⁹Universidade Federal de São João del-Rei. R. Sebastião Gonçalves Coelho, 400, Divinópolis, Brazil.

⁴⁰Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo, Brazil.

⁴¹Telehealth Center, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Professor Alfredo Balena, 110, Belo Horizonte, Brazil.

Correspondence to: Flávio de Azevedo Figueiredo

Rua Tomas Antonio Gonzaga, 277

Centro - Lavras – MG. Brazil

CEP 37200-134

ABSTRACT

Background: Acute kidney injury (AKI) is frequently associated with COVID-19 and the need for kidney replacement therapy (KRT) is considered an indicator of disease severity. This study aimed to develop a prognostic score for predicting the need for KRT in hospitalised COVID-19 patients, and to assess the incidence of AKI and KRT requirement.

Methods: This study is part of a multicentre cohort, the Brazilian COVID-19 Registry. A total of 5,212 adult COVID-19 patients were included between March/2020 and September/2020. Variable selection was performed using generalised additive models (GAM) and least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression was used for score derivation. Accuracy was assessed using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC).

Results: The median age of the model-derivation cohort was 59 (IQR 47-70) years, 54.5% were men, 34.3% required ICU admission, 20.9% evolved with AKI, 9.3% required KRT, and 15.1% died during hospitalisation. The temporal validation cohort had similar age, sex, ICU admission, AKI, required KRT distribution and in-hospital mortality. The geographic validation cohort had similar age and sex, however, this cohort had higher rates of ICU admission, AKI, need for KRT and in-hospital mortality. Four predictors of the need for KRT were identified using GAM: need for mechanical ventilation, male sex, higher creatinine at hospital presentation, and diabetes. The MMCD score had excellent discrimination in derivation (AUROC 0.929, 95% CI 0.918–0.939) and validation (temporal AUROC 0.927, 95% CI 0.911–0.941; geographic AUROC 0.819, 95% CI 0.792-0.845) cohorts and good overall performance (Brier score: 0.057, 0.056 and 0.122, respectively). The score is implemented in a freely available online risk calculator (<https://www.mmcdscore.com/>).

Conclusions: The use of the MMCD score to predict the need for KRT may assist healthcare workers in identifying hospitalised COVID-19 patients who may require more intensive monitoring, and can be useful for resource allocation.

Keywords: Acute kidney injury; COVID-19; kidney replacement therapy; score; risk factors; risk prediction.

BACKGROUND

Coronavirus disease 19 (COVID-19) is mild in most cases, but it can be severe and critical, with multiple organ dysfunction, septic shock and death [1]. Kidney disease among patients with COVID-19 can manifest as acute kidney injury (AKI), hematuria, or proteinuria, and it has been associated with an increased risk of mortality [2].

The incidence of AKI among hospitalised patients with COVID-19 has shown to be variable, depending upon the severity of the disease and whether they are outpatient, in the ward or intensive care unit (ICU) environment. A recent systematic review, which included 30 studies and 18,043 patients with COVID-19, observed an overall incidence of AKI of 9.2% (95% confidence interval [CI] 4.6–13.9%), and 32.6% (95% CI 8.5–56.6%) in the ICU [3]. Another systematic review from the beginning of the pandemic included 79 studies and 49,692 patients, and observed a significant variation in the incidence of AKI and kidney replacement therapy (KRT) and the risk of death in patients who develop AKI depending on the continent. The incidence of AKI, KRT requirement and death in patients with AKI was 4.3%, 1.4% and 33.3% in Asia, 11.6%, 5.7% and 29.4% in Europe and 22.6%, 4.0% and 7.4% in North America, respectively [4]. There is a lack of studies from large cohorts in Latin America, which was severely hit by the pandemic.

Previous studies have explored the factors associated with AKI development in COVID-19 patients, including advanced age; black race; underlying medical conditions such as diabetes mellitus, cardiovascular disease, chronic kidney disease and hypertension; COVID-19 severity; use of vasopressor medications and mechanical ventilation requirement [4,5]. However, most studies are limited to univariate analysis or have small sample sizes and there is a lack of studies analysing independent risk factors for KRT requirement.

A risk score to predict KRT requirement during hospitalisation, using clinical and laboratory data upon hospital presentation may be very useful aiming at a better allocation of health resources. However, there is a lack of evidence in this context. Fang *et al* used a score created before the pandemic (UCSD-Mayo risk score) and analysed its efficiency in predicting hospital-acquired AKI in patients with COVID-19, but the performance of the score in patients in ICUs or under mechanical ventilation was not satisfactory [6].

Therefore, we aimed to assess the incidence of AKI and KRT requirement in COVID-19 in-hospital patients, as well as to develop and validate a score to predict the risk of the need for KRT.

METHODS

Source of data and participants

This cohort study is a substudy of the Brazilian COVID-19 Registry, which included consecutive patients ≥ 18 years-old, hospitalised with COVID-19 confirmed by laboratory test according to WHO criteria, admitted from March to September 2020 in 37 Brazilian hospitals, located in 17 cities, from five Brazilian states. Additionally, patients from the COVID-19 and Frailty (CO-FRAIL) Study were included as the external (geographic) validation cohort [7]. This cohort includes patients > 50 years-old, admitted to Sao Paulo University Hospital from March 30 to July 7, 2020.

For the present analysis, patients with chronic kidney disease stage 5 in dialysis previous to COVID-19, pregnant women, undergoing palliative care, . admitted with another diagnosis and developed COVID-19 after admission and/or those who were transferred to other hospitals (not part of the multicenter study) during hospitalisation

were not included. Two hospitals that did not comply with the study protocol were excluded (Figure 1).

Model development, validation and reporting followed guidance from the Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prediction or Diagnosis (TRIPOD) checklist (Additional file 1: Table S1) and Prediction model Risk Of Bias Assessment Tool (PROBAST) [8,9].

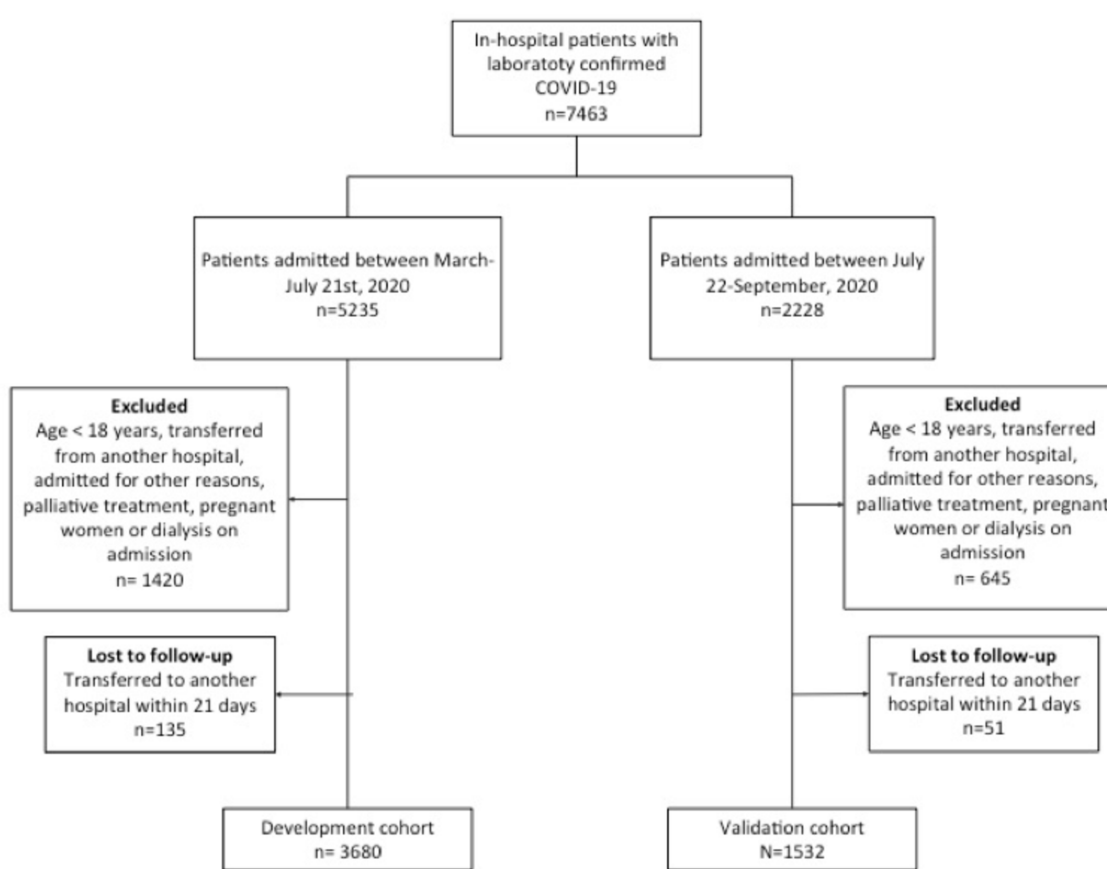


Figure 1. Flowchart of COVID-19 patients included in the study.

Data collection

Data were extracted from the medical records in participant hospitals, including patient demographic information, comorbidities, laboratory results, treatments (including KRT) and outcomes, as it was previously published in the study protocol [10]. Data were collected by using a prespecified case report form applying Research

Electronic Data Capture (REDCap) tools. Variables used in the risk score were obtained at hospital presentation, with the exception of the need for invasive mechanical ventilation, which may have occurred at any time during the hospital stay, except in those patients in which it was initiated after KRT requirement. Indications for invasive mechanical ventilation were defined according to the recommendations of the Brazilian Guidelines [11].

Clinical Outcome

The primary endpoint was KRT requirement. Secondary endpoints were the incidence of AKI and mortality in patients who required KRT.

AKI was defined by an increase in serum creatinine level ≥ 0.3 mg/dl within 48 h or by 50% within 7 days [12]. Indications for acute KRT included clinical manifestations of uremia (such as pericarditis, encephalopathy, or an otherwise unexplained decline in mental status); refractory laboratorial abnormalities composed of azotemia (blood urea nitrogen [BUN] >100 mg/dL), a serum potassium level of 6.0 mmol or more per litre, a pH of 7.20 or less and a serum bicarbonate level of 12 mmol per litre or less; or evidence of severe respiratory failure based on a ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen of 150 or less and clinical perception of volume overload [13]. The indication for the need of KRT was defined by the nephrologist of each participating hospital, as well as the prescription of dialysis treatment.

Statistical analysis

In the descriptive analyses, categorical variables were described as absolute and relative frequency, and continuous variables by median and quartiles.

The dataset was split into development and validation, according to the date of hospital admission, using July 21, 2020 as the temporal cut (temporal validation).

All analyses were performed using R software version 4.0.2, with the mgcv, finalfit, mice, glmnet, pROC, rms, rmda, and psfmi packages. A p-value <0.05 was

considered statistically significant for all analyses and 95% confidence intervals were reported.

Missing data

Predictors were imputed if they had up to two thirds of complete values. Variables with a higher proportion of missing values than that were not included in the analysis. After analysing missing data patterns, multiple imputation with chained equations (MICE) was used to handle missing values on candidate variables, considering missing at random. Outcomes were not imputed. Predictive mean matching (PMM) method was used for imputation of continuous predictors and polytomous regression for categorical variables. The results of ten imputed datasets, each with ten iterations, were then combined, following Rubin's rules [14].

Development of the risk score model

Predictor selection was based on clinical reasoning and literature review before modelling, as recommended [8]. The development cohort included patients admitted before July 21, 2020.

Variable selection was performed using generalised additive models (GAM), evaluating the relationships between KRT requirement and continuous (through penalised thin plate splines) and categorical (as linear components) predictors and calculating D1- (multivariate Wald test) and D2-statistic (pools test statistics from the repeated analyses).

As our aim was to develop a score for easy application at bedside, continuous variables were categorised on cut-off points, based on evidence from an established score for sepsis [9,15].

Subsequently, least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) logistic regression was used to derive the score by scaling the (L1 penalised) shrunk coefficients (Additional file 2: Table S2). Ten-fold cross-validation methods based on mean squared error criterion were used to choose the penalty parameter λ in LASSO.

Lastly, risk groups were proposed based on predicted probabilities: **non-high** (up to 14.9%), **high** (15.0 – 49.9%), and **very high** risk ($\geq 50.0\%$).

The specific risks can be easily assessed using the developed MMCD risk score web-based calculator (<https://www.mmcdscore.com>), which is freely available to the public, and it can also be assessed through infographics (Additional file 3: Figure S1).

Model validation

External validation comprehended temporal and geographic validation. Patients who were admitted in participant hospitals from July 22, 2020 to September 2020 were included as the temporal validation cohort.

Independent external (geographic) validation was also performed. The analysis included a cohort of patients from São Paulo University Hospital, admitted from March 30 to July 7, 2020 [7]. Inclusion and exclusion criteria were the same as aforementioned.

Performance measures

To assess model calibration, predicted dialysis probabilities were plotted against the observed values. To assess model discrimination, the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) was calculated, with the respective confidence interval (95% CI), obtained through 2000 bootstrap samples. Positive and

negative predictive values of the derived risk groups were also calculated. The Brier score was used to assess the overall performance [16].

RESULTS

Participants

The derivation cohort included 3,680 COVID-19 patients admitted to the 35 participating hospitals, from March 1, 2020 to July 21, 2020. Those patients were from 159 cities in Brazil (Figure 2). The median age was 59 (IQR 47-70) years, 54.5% were men, 20.9% evolved with AKI, 9.3% required KRT, and 15.1% died during hospitalisation. Patient demographics, underlying medical conditions, clinical characteristics, and laboratory values upon hospital presentation for the derivation and validation cohorts are displayed in Table 1.

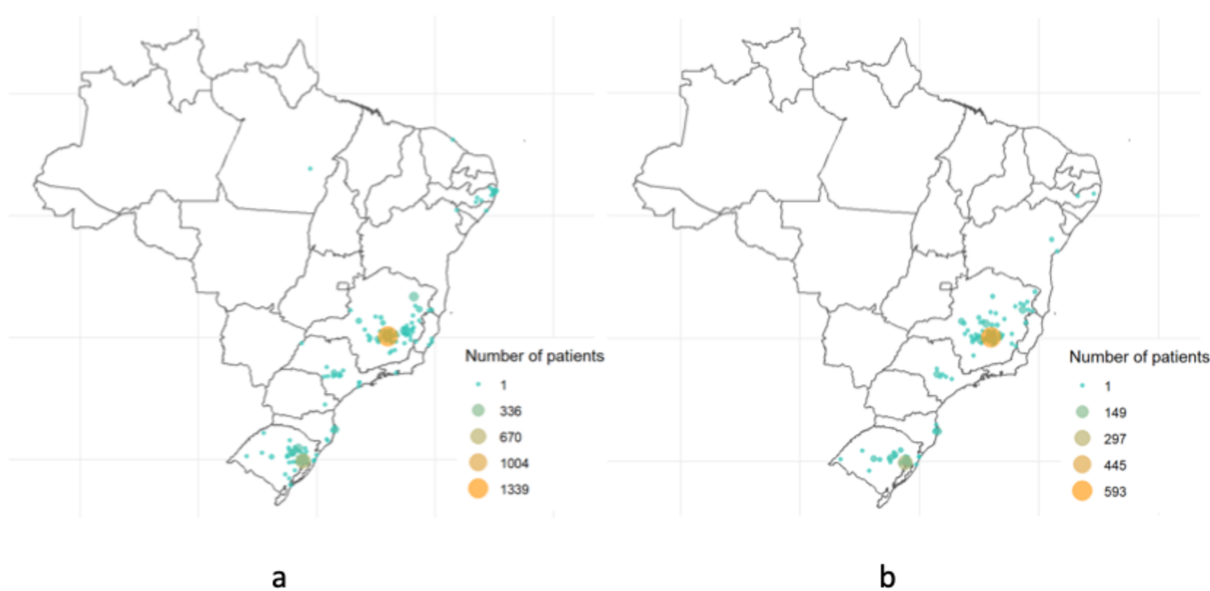


Figure 2. City of residence of patients from (a) development and (b) temporal validation cohorts.

Among the patients in the derivation cohort, 1,261 (34.3%) required ICU admission. Of those, 16.7% developed AKI and 9.1% required KRT, with a mortality rate of 64.7% and 76.7%, respectively.

Table 1. Demographic and clinical characteristics for derivation and validation cohorts of patients admitted to participant hospitals with COVID-19 (n=6,490).

Label	Derivation cohort		Temporal validation cohort		Geographic validation cohort	
Characteristic	N = 3,680a	Non missing cases (%)	N = 1,532a	Non missing cases (%)	N = 1,378a	Non missing cases (%)
Age (years)	59.0 (47.0, 70.0)	3,680 (100%)	62.0 (48.0, 72.0)	1,532 (100%)	64.0 (58.0, 72.0)	1,378 (100%)
Sex at birth		3,680 (100%)		1,532 (100%)		1,378 (100%)
Men	2,004 (54.5%)		869 (56.7%)		812 (58.9%)	
Comorbidities						
Hypertension	1,977 (53.7%)	3,680 (100%)	822 (53.7%)	1,532 (100%)	967 (70.2%)	1,378 (100%)
Coronary artery disease	180 (4.9%)	3,680 (100%)	76 (5.0%)	1,532 (100%)	187 (13.6%)	1,378 (100%)
Heart failure	224 (6.1%)	3,680 (100%)	74 (4.8%)	1,532 (100%)	188 (13.6%)	1,378 (100%)
Atrial fibrillation/flutter	105 (2.9%)	3,680 (100%)	47 (3.1%)	1,532 (100%)	74 (5.4%)	1,378 (100%)
Stroke	106 (2.9%)	3,680 (100%)	53 (3.5%)	1,532 (100%)	85 (6.2%)	1,378 (100%)
COPD	198 (5.4%)	3,680 (100%)	94 (6.1%)	1,532 (100%)	100 (7.3%)	1,378 (100%)
Diabetes mellitus	1,009 (27.4%)	3,680 (100%)	453 (29.6%)	1,532 (100%)	616 (44.7%)	1,378 (100%)

Obesity (BMI \geq 30kg/m ²)	712 (19.3%)	3,680 (100%)	273 (17.8%)	1,532 (100%)	454 (32.9%)	1,378 (100%)
Cirrhosis	17 (0.5%)	3,680 (100%)	9 (0.6%)	1,532 (100%)	42 (3.0%)	1,378 (100%)
Cancer	170 (4.6%)	3,680 (100%)	75 (4.9%)	1,532 (100%)	147 (10.7%)	1,378 (100%)
Number of Comorbidities ^b		3,680 (100%)		1,532 (100%)		1,378 (100%)
0	1,128 (30.7%)		434 (28.3%)		160 (11.6%)	
1	1,107 (30.1%)		501 (32.7%)		336 (24.4%)	
2	923 (25.1%)		392 (25.6%)		394 (28.6%)	
3	384 (10.4%)		149 (9.7%)		298 (21.6%)	
≥ 4	138 (3.8%)		56 (3.7%)		126 (9.1%)	
Clinical assessment at admission						
SF ratio	433.3 (339.3, 452.4)	3,582 (97%)	433.3 (342.9, 452.4)	1,506 (98%)	202.7 (107.0, 375.0)	1,378 (100%)
Heart rate (bpm)	88.0 (78.0, 100.0)	3,545 (96%)	87.0 (77.0, 100.0)	1,489 (97%)	87.0 (77.0, 98.0)	1,378 (100%)
Respiratory rate (irpm)	20.0 (18.0, 24.0)	3,043 (83%)	20.0 (18.0, 24.0)	1,255 (82%)	24.0 (20.0, 28.0)	1,378 (100%)
Glasgow coma scale	15.0 (15.0, 15.0)	3,460 (94%)	15.0 (15.0, 15.0)	1,441 (94%)	NA	NA
Systolic blood pressure		3,524 (96%)		1,489 (97%)		1,378 (100%)

≥ 90 (mm Hg)	3,338 (94.7%)		1,413 (94.9%)		1,092 (79.2%)	
< 90 (mm Hg)	45 (1.3%)		23 (1.5%)		20 (1.5%)	
Inotrope requirement	141 (4.0%)		53 (3.6%)		266 (19.3%)	
Diastolic blood pressure		3,489 (95%)		1,481 (97%)		1,378 (100%)
> 60 (mm Hg)	2,911 (83.4%)		1,236 (83.5%)		986 (71.6%)	
≤ 60 (mm Hg)	437 (12.5%)		192 (13.0%)		126 (9.1%)	
Inotrope requirement	141 (4.0%)		53 (3.6%)		266 (19.3%)	
Mechanical ventilation at admission	183 (5.0%)	3,676 (100%)	63 (4.1%)	1,530 (100%)	393 (28.5%)	1,378 (100%)
Mechanical ventilation after admission	774 (21.0%)	3,680 (100%)	276 (18.0%)	1,532 (100%)	266 (19.3%)	1,378 (100%)
Laboratory parameters						
Hemoglobin (g/L)	13.4 (12.2, 14.5)	3,534 (96%)	13.4 (12.1, 14.6)	1,491 (97%)	12.4 (10.9, 13.7)	1,354 (98%)
Platelet count (109/L)	193,500.0 (152,000.0, 252,000.0)	3,497 (95%)	203,000.0 (156,000.0, 263,850.0)	1,478 (96%)	226,000.0 (165,000.0, 304,000.0)	1,354 (98%)
Neutrophils-to-lymphocytes ratio	4.4 (2.7, 7.4)	3,447 (94%)	4.9 (2.9, 8.2)	1,437 (94%)	7.5 (4.2, 13.4)	1,352 (98%)
Lactate value	1.4 (1.0, 1.8)	2,420 (66%)	1.5 (1.1, 2.0)	999 (65%)	1.6 (1.2, 2.0)	1,147 (83%)
C reactive protein (mg/L)	71.0 (34.0, 134.6)	3,178 (86%)	73.5 (35.5, 134.8)	1,311 (86%)	NA	NA

Blood urea nitrogen (mg/dL)	33.0 (24.0, 47.0)	3,310 (90%)	37.0 (27.2, 52.8)	1,376 (90%)	48.0 (32.0, 77.0)	1,352 (98%)
Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.7, 1.2)	3,417 (93%)	1.0 (0.8, 1.2)	1,434 (94%)	1.0 (0.8, 1.7)	1,352 (98%)
Sodium (mmol/L)	137.0 (135.0, 140.0)	3,215 (87%)	137.0 (134.9, 140.0)	1,356 (89%)	138.0 (135.0, 141.0)	1,353 (98%)
Bicarbonate (mEq/L)	23.2 (21.2, 25.2)	2,957 (80%)	23.0 (21.0, 25.0)	1,217 (79%)	25.0 (22.0, 27.0)	1,294 (94%)
pH	7.4 (7.4, 7.5)	2,968 (81%)	7.4 (7.4, 7.5)	1,217 (79%)	7.4 (7.3, 7.4)	1,294 (94%)
Arterial pO ₂	75.0 (63.8, 94.0)	2,927 (80%)	74.3 (63.0, 93.7)	1,203 (79%)	69.2 (58.5, 84.5)	1,092 (79%)
Arterial pCO ₂	35.0 (31.9, 39.0)	2,940 (80%)	34.0 (30.9, 38.0)	1,205 (79%)	38.3 (33.5, 45.6)	1,092 (79%)
Dialysis	343 (9.3%)	3,680 (100%)	128 (8.4%)	1,532 (100%)	278 (20.2%)	1,378 (100%)
In hospital mortality	554 (15.1%)	3,679 (100%)	229 (14.9%)	1,532 (100%)	462 (33.5%)	1,378 (100%)

a Statistics presented: n (%); Median (IQR) COPD: chronic obstructive pulmonary disease, SF ratio: SpO₂/FiO₂ ratio, BMI: body mass index. NA: not available.

b Comorbidities included: hypertension, diabetes mellitus, obesity, coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation or flutter, cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease, cancer, and previous stroke.

Model development

Sixty-three potential risk predictor variables collected at hospital presentation were identified (Additional File 4: Table S3) [17-26]. Of those, 20 were excluded for high collinearity and 11 for high number of missings variables. Consequently, 32 variables were tested.

Four important predictors of the need for KRT during hospitalization were identified using GAM: need for mechanical ventilation, male sex, higher creatinine at hospital presentation, and diabetes. Continuous selected predictors were categorised for LASSO logistic regression due to the need for a bedside use score (Table 2). Serum

creatinine levels were categorised according to the Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) [15]. The sum of the prediction scores ranges between 0 and 23, with a high score indicating higher risk of dialysis. Three risk groups were defined based on predicted probabilities of KRT requirement: non high risk (0-10 score, observed KRT rate 0.4%), high risk (11-14 score, 32.8%) and very high risk (15-23 score, 68.0%), as shown in Table 3. Mortality in each risk strata is also shown in Table 3.

Table 2. MMCD score for in-hospital KRT requirement in COVID-19 patients

	Variable	MMCD Score
M	Mechanical ventilation anytime during hospital stay ^a	
	No	0
	Yes	11
M	Sex	
	Women	0
	Men	1
C	Creatinine (mg/dL) upon hospital presentation	
	< 1.2	0
	1.2 - 2.0	1
	2.0 - 3.5	2
	3.5 - 5.0	4
	≥ 5.0	10

D	Diabetes mellitus	
	No	0
	Yes	1

^a Invasive mechanical ventilation, except in those cases the dialysis preceded mechanical ventilation.

Table 3. Predicted probability of dialysis; and dialysis and mortality rates for MMCD score risk groups

Risk group	Predicted probability of dialysis	Derivation cohort			Validation (temporal) cohort		
		Patients	Dialysis cases	Deaths	Patients	Dialysis cases	Deaths
Non high (0- 10)	0 - 14.9%	2,486	(0.4%)	(1.6%)	1,106	(0.7%)	(1.9%)
High (11-14)	15 - 49.9%	880	(32.8%)	(50.6%)	298	(34.8%)	(59.1%)
Very high (15-23)	≥ 50%	50	(68%)	(80%)	30	(40%)	(76.7%)
Overall		3,416	(9.3%)	(15.4%)	1,434	(8.4%)	(15.3%)

Model performance

Discrimination and model overall performance in derivation and validation cohorts for GAM, LASSO and MMCD score are shown in Table 4. Within the derivation cohort, the MMCD risk score showed excellent discrimination (AUROC= 0.929; 95% CI 0.918–0.939) and good overall performance (Brier score: 0.057) (Figure 3).

Table 4. Discrimination and model overall performance in derivation and validation cohorts

Models	Derivation cohort		Temporal validation cohort	
Model	AUROC (95% CI)	Brier score	AUROC (95% CI)	Brier score
GAM	0.938 (0.926-0.947)	0.053	0.917 (0.893-0.937)	0.057
LASSO	0.929 (0.918-0.938)	0.057	0.929 (0.914-0.943)	0.055
MMCD score	0.929 (0.918-0.939)	0.057	0.927 (0.911-0.941)	0.056

Model validation

A total of 1,532 patients admitted between July 22, 2020 and September 31, 2020 were included in the temporal validation cohort. The median age was 62 (IQR 48-72) years; 56.7% were male, 19.8% evolved with AKI, 8.4% required KRT, and 14.9% died during hospitalisation. From the total sample, 515 (33.6%) required ICU admission. Of those, 14.6% developed AKI and 8.1% required KRT, with a mortality rate of 65.5% and 82.3%, respectively.

The geographic validation cohort included 1,378 patients admitted to São Paulo University Hospital, between March 30 and July 7, 2020. The median age was 64 (IQR 58-72) years; 58.9% were male, 20,2% required KRT, and 33,5% died during hospitalisation (Table 1).

The MMCD Score had a good calibration and performance under temporal and geographic validation cohorts (temporal validation: AUROC 0.927, 95% CI 0.911-0.941, slope= 0.849, Brier score= 0.056 intercept= -0.186; geographic validation: AUROC 0.819, 95% CI 0.792-0.845, slope= 0.560, Brier score= 0.122, intercept= -0.367) (Figure 4, Additional file 5: Figures S2-S5).

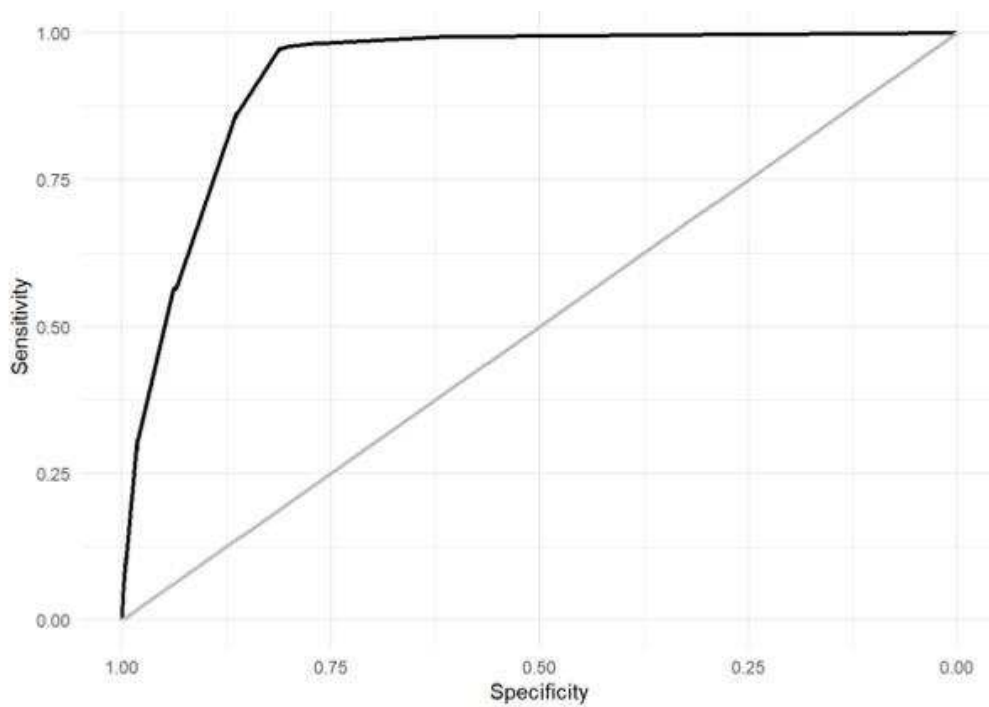


Figure 3. ROC curve from derivation cohort

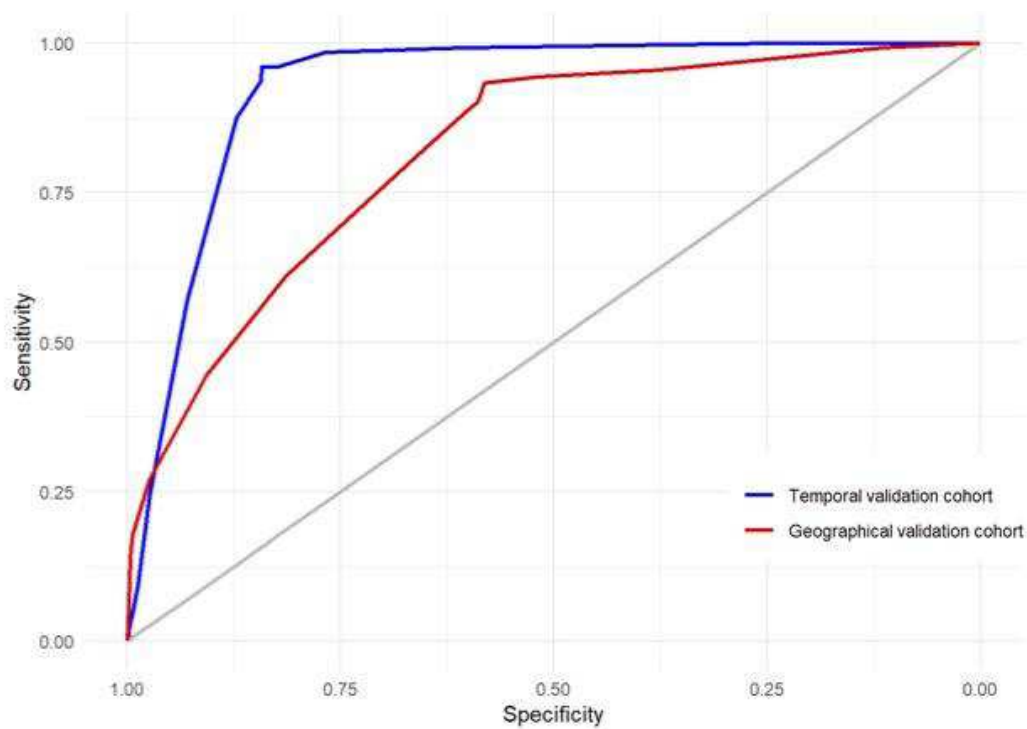


Figure 4. ROC curves from temporal and geographic validation cohorts

DISCUSSION

This study included more than 5,000 patients hospitalised from a robust cohort of COVID-19 patients from 35 Brazilian hospitals, with external validation in an independent cohort with over 1,000 patients. One in every five patients evolved with AKI and 9.3% required KRT. Among the analysed predictors, four variables were related to progression to AKI and KRT requirement, including: the need for mechanical ventilation, sex, creatinine upon hospital presentation and diabetes mellitus. The MMCD score had excellent discrimination in derivation and temporal validation cohorts, with AUROC higher than 0.9, a good overall performance.

Renal involvement in COVID-19 infection is complex and probably occurs due to several factors, including direct injury to the renal endothelium, tubular epithelium and podocytes [27]; cytokine storm, with the release of several interleukins and cytokines [3]; cardiorenal syndrome, caused by right ventricular dysfunction secondary to pulmonary infection; hypercoagulable state; and release of nephrotoxic substances such as creatine phosphokinase secondary to rhabdomyolysis [2].

The need for mechanical ventilation at any time during hospitalisation was an important predictor of progression to AKI and the need for KRT, being the variable with the highest points in the risk score. Scoring mechanical ventilation by itself changed patients' category to "high risk" for evolving to AKI and KRT requirement. This finding confirms findings from studies carried out in other countries to assess the risk of progression of AKI to KRT in COVID-19 patients, such as USA (OR 10.7 [95% CI 6.81–16.70]) [5], and United Kingdom (HR 4.1 [95% CI 1.61-10.49]) [24]. There is a close relationship between alveolar and tubular damage (lung-kidney axis) in acute respiratory distress syndrome (ARDS), often progressing to different degrees of AKI

[28]. This is a complex and not fully understood mechanism, probably multifactorial, in which inflammatory mediators are released by ventilated lungs into the systemic circulation [29]. The relationship between mechanical ventilation (MV) and AKI has been widely recognized before the COVID-19 pandemic. Husain-Syed *et al* had demonstrated the occurrence of physiological changes triggered by increased intrathoracic pressure secondary to invasive mechanical ventilation that are harmful to the renal function. These changes can cause reduced renal blood flow, glomerular filtration rate and sodium excretion, with a consequent predisposition to progression to AKI and need for KRT [29]. It is difficult to define the specific role that each mechanism plays in the pathogenesis. They are usually observed simultaneously in critically ill patients, which limits the possibility to develop preventive strategies [30].

In studies published by Chan L *et al* (n=3,993) and Fisher M *et al* (n=3,345) with hospitalized patients with COVID-19 in the USA, male sex was considered an independent predictor of progression to AKI and KRT requirement [31,32], what is in line with our findings. Male sex has been previously observed to be associated with other adverse outcomes in COVID-19 patients.

Creatinine levels upon hospital presentation may be evidence of previous chronic kidney disease or an early manifestation of AKI caused by COVID-19 infection. Chronic kidney disease is a global health problem and a silent disease [33]. Several risk classifications included serum creatinine levels in mortality scores in patients admitted to an intensive care unit (APACHE II, SAPS 3, Sequential Organ Failure Assessment Score [SOFA]), demonstrating the importance of creatinine levels as a marker of severity [15,34,35]. In the present analysis, creatinine levels were

categorised according to the SOFA score [15] to comply with TRIPOD guidelines, which advises not to use a data-driven method, to avoid model overfitting [9]. Our finding is consistent with a recent systematic review and meta-analysis with 22 studies (n=17,391), which observed an increased incidence of AKI in COVID-19 patients hospitalised in the USA who had abnormal baseline serum creatinine levels due to pre-existing chronic kidney disease [36]. Hansrivijit P *et al* in their meta-analysis described abnormal basal serum creatinine levels as predictors of progression to AKI [37]. A meta-analysis with 10,335 patients showed that severe cases of COVID-19 had higher serum levels of creatinine and BUN. In severe cases, the risk of progression to need for KRT was 12.99-fold higher compared to non-severe cases, and among patients who died, there was a higher prevalence of AKI, high levels of creatinine and need for KRT [38].

The association between diabetes mellitus and renal dysfunction is well known, in the form of diabetic nephropathy and non-inflammatory glomerular damage [39,40]. In the present analysis, diabetes proved to be a predictor of risk of progression to AKI and KRT requirement in patients hospitalised with COVID-19, which was in line with a recent meta-analysis (26 studies, n=5,497) [37].

In Brazil, a country severely hit by the pandemic, there is lack of evidence on the association among AKI, need for KRT, mortality and COVID-19. The scarce existing studies are based in small databases. A study published with 200 ICU-patients showed a high incidence of AKI (about 50%) and 17% of patients requiring KRT, with significantly higher mortality in patients with AKI and needing KRT, in contrast to patients without AKI and KRT requirement [23]. In our study, the incidence of AKI and

need for KRT in ICU-patients were lower (about 16% and 9%, respectively), although with higher in-hospital death in this group, similarly to finds in this article. As shown in table 3, there was a progressive increase in the mortality rate associated with the increase in the score. Patients classified as non high risk had a mortality of 1.6% in the derivation cohort and 1.9% in the validation cohort, while patients classified as very high risk had a mortality of 80.0% in the derivation cohort and 76.7% in the temporal validation cohort.

The MMCD model retrieved an AUROC of 0.96, which was classified as an excellent discrimination. An American study (n=2,256) developed prediction models for mechanical ventilation, KRT and readmission in COVID-19 patients using machine learning techniques . Logistic L1 had the best accuracy, although the discrimination results were inferior than the one observed in the present analysis (0.847 [95% CI, 0.772-0.936]). Additionally, the model uses too many risk predictor variables, hindering the its applicability in clinical practice [25].

External validation was performed with a cohort of patients referred to a tertiary hospital, most of which were critically ill, with a high rate of ICU admission, use of mechanical ventilation, need for KRT and mortality. As the accuracy of a prediction model is always high, whether the model is validated on the development cohort used to derive the model only, the assessment of accuracy in those studies may be overoptimistic [9].

The criteria for orotracheal intubation evolved over time. Still, we believe it has not affected our findings. The first wave of COVID-19 pandemic in Brazil was in June 2020, late in relation to Europe, which was affected in March 2020. Therefore, when the country faced its first wave, the knowledge about intubation criteria and outcomes

had already evolved. The fact that the score's high accuracy was not reduced in the temporal validation cohort (cut-off on July 21, 2020) is evidence of no significant influence on the results obtained in the temporal validation sample (AUROC 0.927 CI 95% 0.911-0.941).

Strengths and limitations

Our study used a large patients database to develop a risk score to predict the need for KRT in patients admitted with COVID-19. A major strength of the MMCD score is its simplicity; the use of objective parameters, which may reduce the variability; and easy availability, even in under-resourced settings. Then, the MMCD score may help clinicians to make a prompt and reasonable decision to optimise the management of COVID-19 patients with AKI and potentially reduce mortality. Additionally, its development and validation strictly followed the TRIPOD recommendations [9].

This study has limitations. Indication and timing of initiation of the KRT may differ according to institutional protocols, however, there is a consensus on the criteria on which KRT should be initiated [13]. We did not collect information on patients who did not perform dialysis due to limited resources. Still, this has not affected the accuracy of the score. Additionally, as any other score, MMCD may not be directly generalised to populations from other countries without further validation.

With regards to AKI assessment, it was not possible to use the criterion based on diuresis due to unavailability of this data, as well as the baseline creatinine value to identify AKI due to the lack of data on previous serum creatinine of patients admitted to participating hospitals. Instead, we used the Increase of >0.3 mg/dl in creatinine values over 48 h or 1.5-fold increase within 7 days during the hospitalisation, when

compared to creatinine at hospital presentation. Therefore, the real incidence of AKI may be underestimated.

Possible applications

Using predictors available at baseline and within the first hours of the admission, we could objectively predict the probability of KRT of a COVID-19 patient with AKI. With an accurate prediction, it may help to organise resource allocation to patients who are at the highest risk of KRT requirement [25], in addition to selecting patients who may benefit from renal protection strategies, close assessment and follow-up by a nephrologist [41].

CONCLUSIONS

In conclusion, we developed and validated a clinical prediction score named MMCD, to predict the need for KRT in COVID-19 patients. This score used a few predictors available at baseline and mechanical ventilation anytime during hospital admission, and retrieved a good accuracy. This could be an inexpensive tool to predict the need for KRT objectively and accurately. Additionally, it may be used to inform clinical decisions and the assignment to the appropriate level of care and treatment for COVID-19 patients with AKI.

List of abbreviations

AKI: acute kidney injury

ARDS: acute respiratory distress syndrome

AUROC: area under the receiver operating characteristic

BMI: body mass index

BPM1: beats per minute

BPM2: breaths per minute

BUN: blood urea nitrogen

CI: confidence interval

COPD: chronic obstructive pulmonary disease

COVID-19: Coronavirus disease 19

GAM: generalised additive models

GBT: gradient boosted trees

ICU: intensive care unit

IL-6: interleukin-6

IQR: interquartile range

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes

KRT: kidney replacement therapy

LASSO: least absolute shrinkage and selection operator

MICE: multiple imputation with chained equations

MMCD: mechanical ventilation, male, creatinine, diabetes

MV: mechanical ventilation

pCO₂: partial pressure of carbon dioxide

PEEP: positive end-expiratory pressure

PMM: Predictive mean matching

PO₂: partial pressure of oxygen

PROBAST: Prediction model Risk Of Bias Assessment Tool

REDCap: Research Electronic Data Capture

SBP: systolic blood pressure

SF ratio: SpO₂/FiO₂ ratio

SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment

TRIPOD: Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prediction or Diagnosis

USA: United States of America

Supplementary Information

Additional file 1: Table S1 - TRIPOD checklist for transparent reporting on a multivariable prognostic model.

Additional file 2: Table S2 - L1 penalized shrunk coefficients for the MMCD score.

Additional file 3: Figure S1: MMCD score risk for adult patients admitted to hospital with COVID-19 – MMCD score infographics

Additional file 4: Table S3: Assessment of potential predictors for the model development.

Additional file 5: Figures S2-S5. Fig S2 – Calibration slope for the MMCD score. **Fig. S3** – Combined decision curve for the MMCD score. **Fig. S4** – Calibration slope for the MMCD score in geographic validation. **Fig. S5** - Combined decision curve for the MMCD score in geographic validation.

DECLARATIONS

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the National Research Ethics Committee (CAAE 30350820.5.1001.0008).

Consent to publish

Informed consent was waived due to the pandemic situation and the study design, based on data collection from medical records only.

Availability of data and materials

Any additional data pertaining to this manuscript are available from the corresponding author upon reasonable request.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests. The sponsors had no role in study design; data collection, management, analysis, and interpretation; writing the manuscript; and deciding to submit it for publication.

Funding

This study was supported in part by Minas Gerais State Agency for Research and Development (*Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG*) [grant number APQ-00208-20] and National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (*Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde – IATS*)/ National Council for Scientific and Technological Development (*Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq*) [grant number 465518/2014-1]. MJRA is also supported by a scholarship from HCFMUSP with funds donated by NUBANK under the #HCCOMVIDA initiative. Furthermore, PDP is supported by a scholarship from National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (*Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde – IATS*) with funding Coordination of Superior Level Staff Improvement (*Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES*, grant number: 88887.629451/2021000).

Authors' contributions

Conception or design of the work: MSM and MCP. Data collection: DP, RLRC, AVS, AOM, ALBAS, AFG, BLF, BMG, CTCAS, CCRC, CAC, CSD, DVS, ERFM, EPAC, FA, FGA, FCA, FB, GGV, GFN, HCN, HD, HRV, HCG, JCA, JMC, JPDM, JMR, KBR, KPMPM, LSMM, LSFC, LCC, LAN, MASC, MAF, MDS, MVRSS, MC, MFG, MACB, MCPBL, MCAN, MFLM, MHGJ, NCSS, NRO, PKZ, PGSA, PLA, PJLM, PDP, RCM, RMM, SCF, SFA, TFO, TCO, TLSS, YCR and MSM. Data analysis and interpretation: MSM, MCP, LEFR, RTS and FAF. Drafting the article: FAF, MSM, MCP, MJRA, TJAS, CSD and DP. Critical revision of the article: all authors. Final approval of the version to be published: all authors.

All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We would like to thank the hospitals, which are part of this collaboration: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu; Hospital Universitário de Santa Maria; Hospital São João de Deus; Hospital Regional Antônio Dias; Hospital Nossa Senhora da Conceição; Hospital Cristo Redentor; Hospital Risoleta Tolentino Neves; Hospital Júlia Kubitschek; Hospital Santo Antônio; Hospital Santa Rosália; Hospital João XXIII; Hospital UNIMED BH; Hospital Mãe de Deus; Hospital Universitário Canoas; Hospital SOS Córdio; Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco; Hospital das Clínicas da UFMG; Hospital Universitário Ciências Médicas; Hospital São Lucas da PUCRS; Hospital Luxemburgo; Hospital Metropolitano Odilon Behrens; Hospital Moinhos de Vento; Hospital Bruno Born; Hospital Santa Cruz; Hospitais da Rede Mater Dei; Hospital Márcio Cunha; Hospital

Eduardo de Menezes; Hospital Tacchini; Hospital Semper and Hospital Metropolitano Doutor Célio de Castro. We also thank all the clinical staff at those hospitals, who cared for the patients, and all students who helped with the data collection.

REFERENCES

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42.
2. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(7):738–42.
3. Dos Santos RP, Lordani TVA, Peres LAB, Carvalho AR da S. Occurrence of acute kidney injury in adult patients hospitalized with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Nefrología: publicación oficial de la Sociedad Española Nefrología*. 2021.
4. Lin L, Wang X, Ren J, Sun Y, Yu R, Li K, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(11):e042573.
5. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International*. 2020;98(1):209–18.

6. Fang Z, Gao C, Cai Y, Lu L, Yu H, Hussain HMJ, et al. A validation study of UCSD-Mayo risk score in predicting hospital-acquired acute kidney injury in COVID-19 patients. *Renal Failure*. 2021;43(1):1115–23.
7. Aliberti MJR, Szlejf C, Avelino-Silva VI, Suemoto CK, Apolinario D, Dias MB, et al. COVID-19 is not over and age is not enough: Using frailty for prognostication in hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(5):1116–27.
8. Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: A Tool to Assess the Risk of Bias and Applicability of Prediction Model Studies. *Annals of Internal Medicine*. 2019;170(1):51.
9. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons K. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *BMC Medicine*. 2015;13(1):1.
10. Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, Nascimento IJB, Oliveira LM, Monteiro LS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;107:300–10.
11. Ministério da Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da covid-19. 2020:1–73.
12. Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Critical Care*. 2013;17(1):204.

13. Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NK, Bellomo R, Da Costa B, Dreyfuss D, et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(3):240–51.
14. RUBIN DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys. John Wiley & Sons. 2004: 0–258.
15. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units. *Critical Care Medicine*. 1998;26(11):1793–800.
16. Rufibach K. Use of Brier score to assess binary predictions. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2010;63(8):938–9.
17. See YP, Young BE, Ang LW, Ooi XY, Chan CP, et al. Risk Factors for Development of Acute Kidney Injury in COVID-19 Patients: A Retrospective Observational Cohort Study. *Nephron*. 2021;145(3) 256-264.
18. Diebold M, Schaub S, Landmann E, Steiger J, Dickenmann M. Acute kidney injury in patients with COVID-19: a retrospective cohort study from Switzerland. *Swiss Medical Weekly*. 2021;151(0910).
19. Vaid A, Chan L, Chaudhary K, Jaladanki SK, Paranjpe I et al. Predictive approaches for acute dialysis requirement and death in COVID-19. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;16(8) 1158-1168.
20. Flechet M, Güiza F, Schetz M, Wouters P, Vanhorebeek I, et al. AKIpredictor, an online prognostic calculator for acute kidney injury in adult critically ill patients:

development, validation and comparison to serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Intensive care medicine*. 2021;43(6) 764-73.

21. Obi Y, Nguyen DV, Zhou H, Soohoo M, Zhang L, et al. Development and validation of prediction scores for early mortality at transition to dialysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2018;(93)9:1224-35.

22. Wang F, Ran L, Qian C, Hua J, Luo Z, et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a multicenter retrospective study. *Blood purification*. 2021;50(4-5) 499-505.

23. Doherty MP, Torres de Carvalho FR, Scherer PF, et al. Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy in Critically Ill COVID-19 Patients: Risk Factors and Outcomes - A Single-Center Experience in Brazil. *Blood Purification*. 2021;50(4-5):520–30.

24. Lumlertgul N, Pirondini L, Cooney E, Kok W, Gregson J, Camporota L, Lane K, Leach R, Ostermann M. Acute kidney injury prevalence, progression and long-term outcomes in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Annals of Intensive Care*. 2021;11(1):1-11.

25. Rodriguez VA, Bhave S, Chen R, et al. Development and validation of prediction models for mechanical ventilation, renal replacement therapy, and readmission in COVID-19 patients. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2021;28:1480–88.

26. Yoo E, Percha B, Tomlinson M, Razuk V, Pan S, et al. Development and calibration of a simple mortality risk score for hospitalized COVID-19 adults. *MedRxiv*. 2020.
27. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*. 2020;98(1):219–27.
28. Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care*. 2019;1;9(1):1-10.
29. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung–Kidney Cross-Talk in the Critically Ill Patient. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;194(4):402–14.
30. Lombardi R, Nin N, Peñuelas O, Ferreiro A, Rios F, Marin MC, et al. Acute Kidney Injury in Mechanically Ventilated Patients: The Risk Factor Profile Depends on the Timing of Aki Onset. *Shock*. 2017;48(4):411–7.
31. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;32(1):151–60.
32. 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. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2020;31(9):2145–57.

33. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2016;11(7):e0158765.
34. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818–29.
35. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Medicine*. 2005;31(10):1345–55.
36. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2020;52(7):345–53.
37. Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Journal of Investigative Medicine*. 2020;68(7):1261–70.
38. Ouyang L, Gong Y, Zhu Y, Gong J. Association of acute kidney injury with the severity and mortality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021;43:149–57.
39. Koye DN, Shaw JE, Reid CM, Atkins RC, Reutens AT, Magliano DJ. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabetic Medicine*. 2017;34(7):887–901.

40. Patschan D, Müller GA. Acute Kidney Injury in Diabetes Mellitus. *International Journal of Nephrology*. 2016;2016:1–7.

41. Ponce D, Zorzenon CDPF, Santos NYD, Balbi AL. Early nephrology consultation can have an impact on outcome of acute kidney injury patients. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(10):3202–6.

Supplementary Information

Additional file 1: Table S1 - TRIPOD checklist for transparent reporting on a multivariable prognostic model.

Table S1. TRIPOD checklist for transparent reporting on a multivariable prognostic model.

Section/Topic	Item		Checklist Item	Page
Title and abstract				
Title	1	D;V	Identify the study as developing and/or validating a multivariable prediction model, the target population, and the outcome to be predicted.	1
Abstract	2	D;V	Provide a summary of objectives, study design, setting, participants, sample size, predictors, outcome, statistical analysis, results, and conclusions.	9
Introduction				
Background and objectives	3a	D;V	Explain the medical context (including whether diagnostic or prognostic) and rationale for developing or validating the multivariable prediction model, including references to existing models.	10-11
	3b	D;V	Specify the objectives, including whether the study describes the development or validation of the model or both.	12
Methods				
Source of data	4a	D;V	Describe the study design or source of data (e.g., randomized trial, cohort, or registry data), separately for the development and validation data sets, if applicable.	12
	4b	D;V	Specify the key study dates, including start of accrual; end of accrual; and, if applicable, end of follow-up.	12
Participants	5a	D;V	Specify key elements of the study setting (e.g., primary care, secondary care, general population) including number and location of centres.	12-13
	5b	D;V	Describe eligibility criteria for participants.	12
	5c	D;V	Give details of treatments received, if relevant.	N.A.

Outcome	6a	D;V	Clearly define the outcome that is predicted by the prediction model, including how and when assessed.	13
	6b	D;V	Report any actions to blind assessment of the outcome to be predicted.	N.A.
Predictors	7a	D;V	Clearly define all predictors used in developing or validating the multivariable prediction model, including how and when they were measured.	19, Tab.2
	7b	D;V	Report any actions to blind assessment of predictors for the outcome and other predictors.	N.A.
Sample size	8	D;V	Explain how the study size was arrived at.	N.A.
Missing data	9	D;V	Describe how missing data were handled (e.g., complete-case analysis, single imputation, multiple imputation) with details of any imputation method.	14
Statistical analysis methods	10a	D	Describe how predictors were handled in the analyses.	14,15, 16
	10b	D	Specify type of model, all model-building procedures (including any predictor selection), and method for internal validation.	15
	10c	V	For validation, describe how the predictions were calculated.	17-18
	10d	D;V	Specify all measures used to assess model performance and, if relevant, to compare multiple models.	15
	10e	V	Describe any model updating (e.g., recalibration) arising from the validation, if done.	N.A.
Risk groups	11	D;V	Provide details on how risk groups were created, if done.	15, 16, 17
Development vs. validation	12	V	For validation, identify any differences from the development data in setting, eligibility criteria, outcome, and predictors.	15, 16, 17
Results				
Participants	13a	D;V	Describe the flow of participants through the study, including the number of participants with and without the outcome and, if applicable, a summary of the follow-up time. A diagram may be helpful.	12, 13 Fig. 1
	13b	D;V	Describe the characteristics of the participants (basic demographics, clinical features, available predictors), including the number of participants with missing data for predictors and outcome.	15, 16 Tab. 1

	13c	V	For validation, show a comparison with the development data of the distribution of important variables (demographics, predictors and outcome).	18, 19 Tab. 1
Model development	14a	D	Specify the number of participants and outcome events in each analysis.	15,16
	14b	D	If done, report the unadjusted association between each candidate predictor and outcome.	N.A.
Model specification	15a	D	Present the full prediction model to allow predictions for individuals (i.e., all regression coefficients, and model intercept or baseline survival at a given time point).	Tab. S2
	15b	D	Explain how to use the prediction model.	17, Tab.2
Model performance	16	D;V	Report performance measures (with CIs) for the prediction model.	18, Tab.4
Model-updating	17	V	If done, report the results from any model updating (i.e., model specification, model performance).	N.A.
Discussion				
Limitations	18	D;V	Discuss any limitations of the study (such as non representative sample, few events per predictor, missing data).	24
Interpretation	19a	V	For validation, discuss the results with reference to performance in the development data, and any other validation data.	19 Fig.3
	19b	D;V	Give an overall interpretation of the results, considering objectives, limitations, results from similar studies, and other relevant evidence.	20-23
Implications	20	D;V	Discuss the potential clinical use of the model and implications for future research.	24
Other information				
Supplementary information	21	D;V	Provide information about the availability of supplementary resources, such as study protocol, Web calculator, and data sets.	15
Funding	22	D;V	Give the source of funding and the role of the funders for the present study.	27

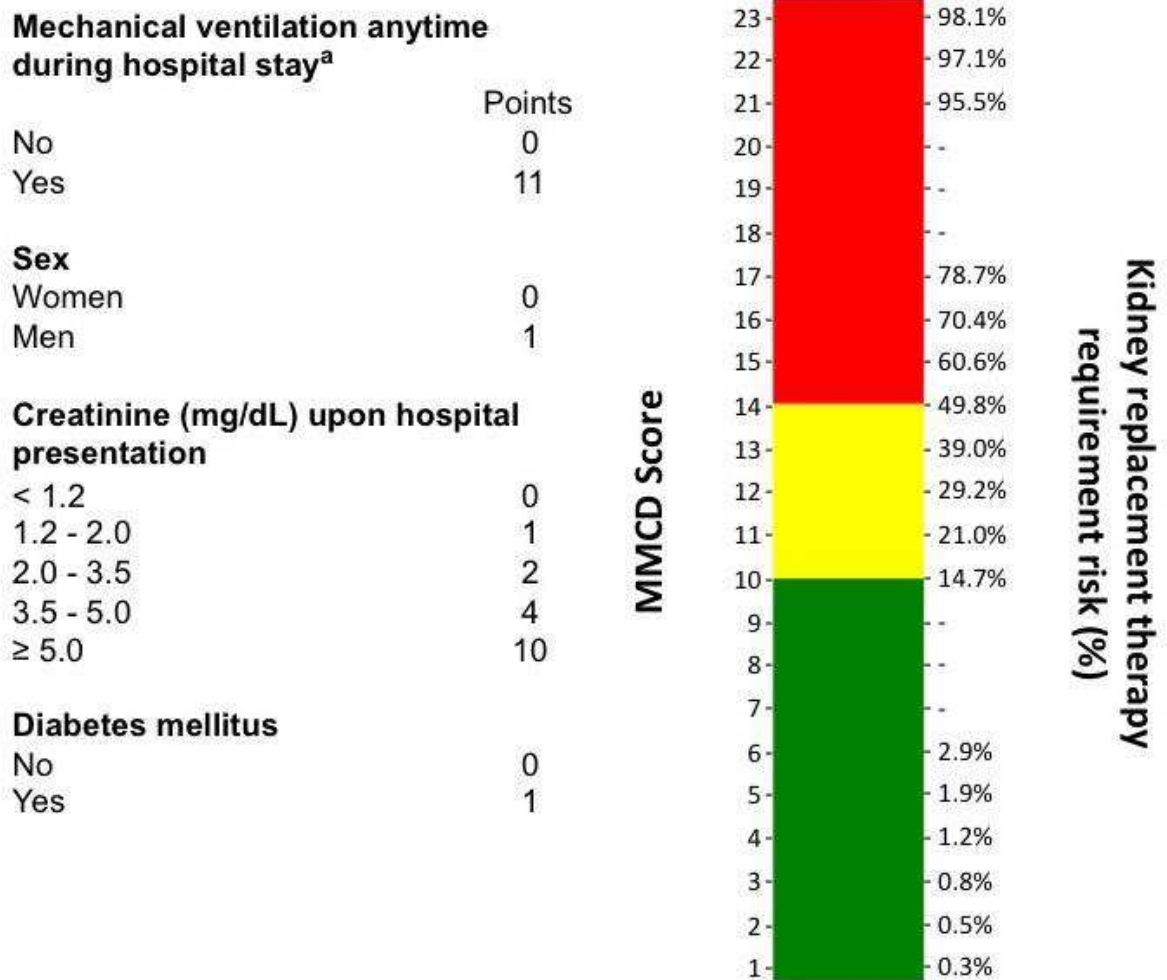
Additional file 2: Table S2 - L1 penalized shrunk coefficients for the MMCD score.**Table S2.** L1 penalized shrunk coefficients for the MMCD score

Variable	Coefficient
Intercept	
M Mechanical ventilation anytime during hospital stay^a	-4,841
No	-
Yes	3,682
M Sex	
Women	-
Men	0,213
C Creatinine (mg/dL) upon hospital presentation	
< 1.2	-
1.2 - 2.0	0,306
2.0 - 3.5	0,755
3.5 - 5.0	1,444
≥ 5.0	3,179
D Diabetes mellitus	
No	-
Yes	0,263

^a Except in those cases the dialysis preceded mechanical ventilation.

Additional file 3: Figure S1: MMCD score risk for adult patients admitted to hospital with COVID-19 – MMCD score infographics

Figure S1. MMCD score risk for adult patients admitted to hospital with COVID-19



^a Except in those cases the dialysis preceded mechanical ventilation

Additional file 4: Table S3: Assessment of potential predictors for the model development.

Table S3: Assessment of potential predictors for the model development

Variables	Scientific evidence	Model development (derivation cohort)
Demographic		
Age in years (continuous)	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]	Included predictor as candidate
Sex at birth	[2] [3] [6] [7] [8] [9] [10]	Included predictor as candidate
Conditions highly and moderately associated with increased risk of complications (NHS guidance)		
Cardiovascular system	-	-
- Hypertension	[2] [5] [6] [7] [8] [10]	Included predictor as candidate
- Coronary artery disease	[2] [3] [5] [6] [7] [8] [10]	Included predictor as candidate
- Heart failure	[2] [5] [6] [7] [8] [10]	Included predictor as candidate
- Atrial fibrillation/flutter	[3] [5] [8] [10]	Included predictor as candidate
- Ischemic stroke	[10]	Included predictor as candidate
Diabetes mellitus	[2] [3] [5] [6] [7] [8] [10]	Included predictor as candidate
Obesity (BMI>30kg/m ²)	[3] [5] [7] [8] [10]	Included predictor as candidate
Cirrhosis	[5] [8] [10]	Included predictor as candidate

Chronic kidney disease	[2] [3] [8] [9] [10]	Included predictor	as	candidate
HIV infection	[3] [8] [10]	Included predictor	as	candidate
Malignant neoplasm	[2] [3] [5] [7] [8]	Included predictor	as	candidate
Previous transplantation	[10]	Included predictor	as	candidate
Report of hospital surgical procedure in the last 90 days		Included predictor	as	candidate

Lifestyle

-

-

Illicit drugs use		Included predictor	as	candidate
Alcohol abuse		Included predictor	as	candidate
Current smoking	[7] [8] [9] [10]	Included predictor	as	candidate
Previous smoking	[7] [10]	Included predictor	as	candidate

Clinical findings

-

-

Symptoms time	[7]	Included predictor	as	candidate
Sensory impairment	[10]	High collinearity with Invasive Mechanical Ventilation, not included		
Glasgow come scale	[10]	High collinearity with Invasive Mechanical Ventilation, not included		
Mental status	[10]	-		
- Alert		High collinearity with SBP, not included		

- Confused		High collinearity with SBP, not included
- Disoriented		High collinearity with SBP, not included
- Sleepy		High collinearity with SBP, not included
- Torporous		High collinearity with SBP, not included
- Coma		High collinearity with SBP, not included
Systolic blood pressure (mmHg)	[3] [4] [9] [10]	Included as candidate predictor
Diastolic blood pressure (mmHg)	[3] [4] [9] [10]	High collinearity with SBP, not included
Use of vasoactive amines	[3] [4] [7] [8] [9] [10]	High collinearity with SBP, not included
Heart rate (bpm)	[3] [9] [10]	Included as candidate predictor
Respiratory rate (bpm)	[3] [9] [10]	Included as candidate predictor
O2 saturation (%)	[3] [8] [9] [10]	Included as candidate predictor
Invasive mechanical ventilation at admission	[3] [6] [7] [8] [9] [10]	Included as candidate predictor
Invasive mechanical ventilation on third day of hospitalization	[3] [6] [7] [8] [9]	High collinearity with Invasive Mechanical Ventilation, not included
Invasive mechanical ventilation on fifth day of hospitalization	[3] [6] [7] [8] [9]	High collinearity with Invasive Mechanical Ventilation, not included
Invasive mechanical ventilation at any time of hospitalization	[3] [6] [7] [8] [9]	High collinearity with Invasive Mechanical Ventilation, not included

Laboratory findings

-

-

Hemoglobin (g/dL)	[3] [7] [8] [9] [10]	High collinearity with NLR, not included
Leukocytes (cells/mm ³)	[2] [5] [6] [7] [8] [9]	High collinearity with NLR, not included
Neutrophils (cels/mm ³)	[2] [5] [6] [8] [9]	High collinearity with NLR, not included
Lymphocytes (cels/mm ³)	[2] [3] [5] [6] [7] [8] [9]	High collinearity with NLR, not included
NLR	[2] [3] [5] [6]	Included as candidate predictor
Platelets (cels/mm ³)	[2] [3] [6] [7] [8] [9] [10]	High collinearity with NLR, not included
Albumin (g/dL)	[3] [5] [6] [9] [10]	Too many missing values, not included
Creatinine (mg/dL)	[3] [4] [6] [7] [8] [9]	Included as candidate predictor
Creatine phosphokinase (CPK - U/L)	[2] [7] [9]	Too many missing values, not included
D-dimer (ng/ml)	[6] [7] [9] [10]	Too many missing values, not included
Ferritin (ng/mL)	[7] [8] [9] [10]	Too many missing values, not included
Lactate dehydrogenase (LDH) (U/L)	[7] [9]	Too many missing values, not included
Protein C reactive (mg/L)	[2] [3] [6] [8] [9] [10]	Included as candidate predictor
Procalcitonin (ng/mL)	[6] [7] [9] [10]	Too many missing values, not included
PTTa (seconds)/control	[9]	Too many missing values, not included
RNI	[9]	Too many missing values, not included
Sodium (mmol/L)	[5] [7] [8] [9]	Included as candidate predictor

TGO/AST (U/L)	[3] [6] [7] [8] [9]	Too many missing values, not included
TGP/ALT (U/L)	[3] [5] [6] [7] [8] [9]	Too many missing values, not included
Troponin	[9] [10]	Too many missing values, not included
Urea (mg/dL)	[3] [7] [8] [9] [10]	Included as candidate predictor
pH	[7] [8] [9]	Included as candidate predictor
arterial pCO ₂	[7] [9]	Included as candidate predictor
arterial pO ₂	[3] [7] [8] [9] [10]	High collinearity with pH, not included
HCO ₃ ⁻	[3] [7] [8] [9]	High collinearity with pCO ₂ , not included

Additional file 5: Figures S2-S5. Fig S2 – Calibration slope for the MMCD score. **Fig. S3** – Combined decision curve for the MMCD score. **Fig. S4** – Calibration slope for the MMCD score in geographic validation. **Fig. S5** - Combined decision curve for the MMCD score in geographic validation.

Figure S2. Calibration slope for the MMCD score

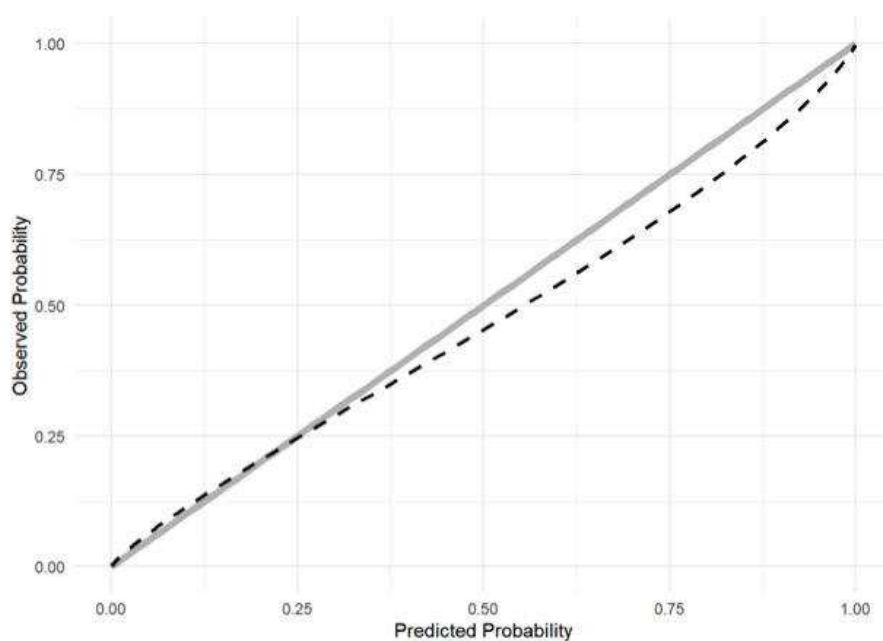


Figure S3. Combined decision curve for the MMCD score

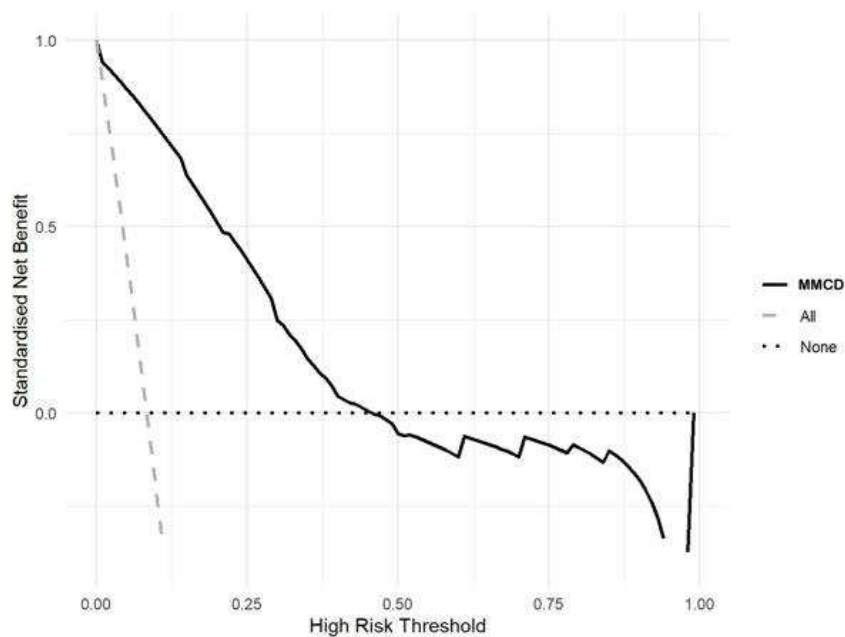


Figure S4. Calibration slope for the MMCD score in geographic validation

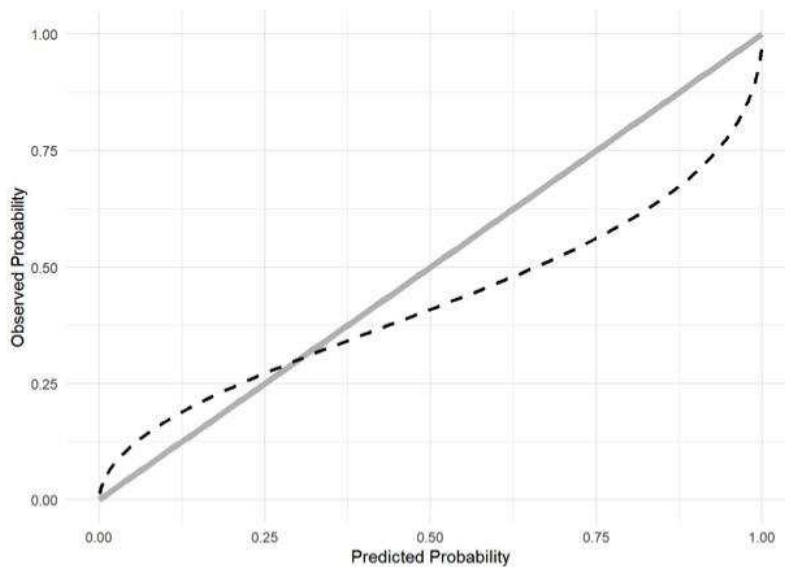
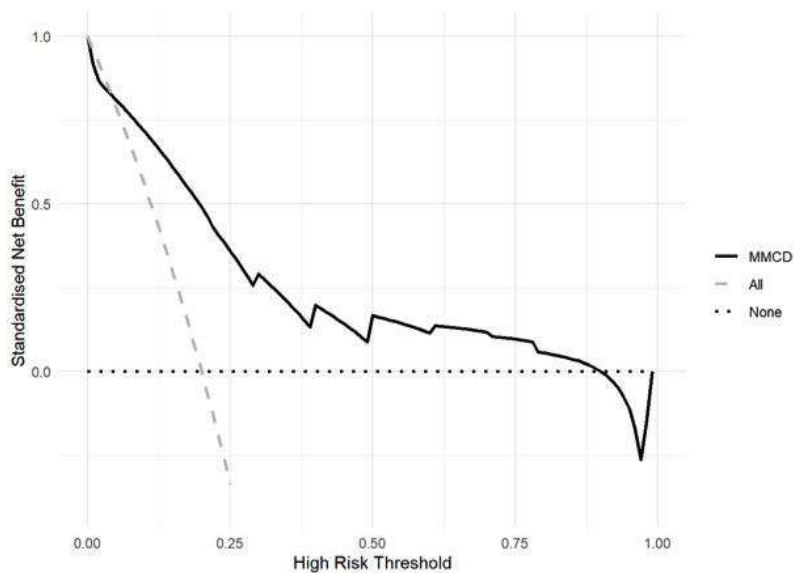


Figure S5. Combined decision curve for the MMCD score in geographic validation



7. SITUAÇÃO ATUAL DA PANDEMIA DA COVID-19

A pandemia da covid-19 durou quase 39 meses (11 de março de 2020 a 05 de maio de 2023) (OPAS, 2023). Nesse período, a doença atravessou diversas fases, principalmente relacionadas a gravidade e condução dos casos. À medida que os estudos eram publicados, atualizavam-se as condutas. O maior marco da pandemia, considerado um “divisor de águas”, foi o início da vacinação, com redução significativa das internações hospitalares nos ambientes de enfermagem e UTI, da gravidade dos casos e mortalidade (OZDEMIR et al, 2022). Pacientes vacinados e que necessitaram de internação por covid-19 apresentaram tempo de internação, necessidade de terapia intensiva e mortalidade menores que em pacientes não vacinados. Em virtude das variantes Delta e, posteriormente, a Ômicron, fez-se necessário doses de reforço, com objetivo de aumentar a eficácia vacinal (DANTAS FILHO; D’AVILA; SILVA, 2023).

Boletim epidemiológico mais recente da WHO descreveu, no mês de julho de 2023, quase um milhão de novos casos e 3700 mortes, com aumento de casos e óbitos nos países do Pacífico Ocidental. Estes dados podem estar subestimados, não revelando com precisão as taxas de infecção devido a redução das testagens dos casos suspeitos (WHO, 2023c).

Embora a emergência de saúde pública de interesse internacional para a covid-19 ter sido encerrada em 5 de maio de 2023, a doença continua sendo uma ameaça a população. É importante manter a estrutura de vigilância e notificação, rastreamento de variantes e administração de reforço de vacinas a grupos de alto risco (WHO, 2023d).

Apesar do número de novos casos e óbitos estarem em queda progressiva desde 2022, o Brasil foi destaque no mês de julho de 2023 entre os países das Américas (norte, central e sul), com o registro do maior número de novos casos e óbitos, demonstrando as falhas nas políticas públicas no controle da doença (WHO, 2023c).

O surgimento de variantes de interesse do SARS-CoV-2 é a principal ameaça da doença no momento. Atualmente a WHO está rastreando três variantes de interesse: XBB.1.5; XBB.1.16 e EG.5 e suas sublinhagens. A variante EG.5 possui uma mutação adicional do aminoácido F456L. Globalmente, há um aumento constante na proporção de notificação de casos pela variante EG.5. Esta possui características de escape imunológico, com potencial de aumento da incidência de

casos no mundo. Países com aumento da prevalência da variante EG.5 registraram elevação do número de casos e hospitalizações, no entanto sem evidências científicas de aumento na gravidade da doença. O potencial impacto desta variante na gravidade da doença ainda não está estabelecido (WHO, 2023d).

8. RESPOSTAS ÀS CONSIDERAÇÕES DA BANCA

A banca examinadora apresentou dois questionamentos:

1) motivo da curva ROC da validação temporal ter apresentado valor elevado.

Os pacientes inseridos no estudo provenientes do Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-CoV-2, foram divididos em coorte de derivação e coorte de validação temporal, de acordo com o período de internação (derivação: 01 de março de 2020 a 21 de julho de 2020 e validação temporal 22 de julho de 2020 a 30 de setembro de 2020). Dessa forma, as coortes constituíram-se de diferentes pacientes internados em períodos de tempo próximos e nos mesmos hospitais, portanto, a coorte de validação temporal tratou-se de um cenário semelhante ao da derivação do escore e, conseqüentemente, os resultados das curvas ROC foram semelhantes. Por isso, utilizou-se no estudo uma amostra de validação geográfica, proveniente de um serviço não pertencente aos centros do Registro hospitalar multicêntrico nacional de pacientes com doença causada pelo SARS-CoV-2. Na validação geográfica, o escore apresentou valor de curva ROC inferior ao da validação temporal, porém um valor considerado como excelente discriminação (curva ROC > 0,8).

2) A hipervolemia como uma indicação para início da terapia renal substitutiva em pacientes com injúria renal aguda

Desde o período pré-pandemia, estudos demonstraram o aumento de desfechos adversos (mortalidade e tempo de ventilação mecânica) em pacientes críticos com sobrecarga hídrica e acometimento pulmonar, principalmente nos pacientes que evoluíram com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) e Injúria Renal Aguda (IRA) (PARK; FAUBEL, 2021). Destaca-se que a incidência de sobrecarga hídrica em pacientes com IRA foi 2,5 vezes superior em relação aos pacientes sem IRA (PANITCHOTE et al., 2019). Portanto, em pacientes críticos com sobrecarga de volume e IRA, frequentemente é necessária a terapia renal substitutiva como ferramenta para controle da volemia (DEL GRANADO; MEHTA, 2016). Estudo

prospectivo realizado nos Estados Unidos e Canadá com 1106 pacientes críticos com IRA e necessidade de TRS, demonstrou que a segunda principal razão para indicação de início de hemodiálise foi a sobrecarga de volume (REWA et al., 2023).

A presença de hipervolemia em pacientes internados com covid-19 e injúria renal aguda, apresenta um papel adicional na disfunção orgânica, principalmente na disfunção pulmonar. O excesso de líquidos pode acumular nos pulmões ocasionando comprometimento das trocas gasosas e da fisiologia respiratória. Estudo retrospectivo realizado na Alemanha no período de março de 2020 a julho de 2021 com pacientes críticos com covid-19, utilizou como um dos critérios para indicação de terapia renal substitutiva a presença de hipervolemia manifestada por congestão pulmonar. Demonstrou-se uma alta prevalência de SDRA nos pacientes que necessitaram de TRS, além de um balanço hídrico positivo acumulado duas vezes maior que em pacientes que não necessitaram de TRS (BRAUNSTEINER et al., 2022).

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos através deste estudo possibilitaram o desenvolvimento e a validação de um escore de risco de predição da necessidade de TRS em pacientes internados por covid-19.

Dentre as diferentes formas de comprometimento nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, aqueles que evoluíram com a forma grave ou crítica da doença, com frequência apresentaram acometimento renal com graus variáveis de IRA, sendo a mortalidade comparativamente maior que em pacientes sem IRA, fato este comprovado por diversos estudos. A causa deste aumento é multifatorial, seja por uma piora das trocas gasosas pulmonares secundária à hipervolemia, por necessidade de pressões inspiratórias mais elevadas, com consequente comprometimento hemodinâmico ou por distúrbios hidroeletrólíticos e acido-básicos, culminando com risco iminente de morte. Em acréscimo, pacientes que evoluíram com IRA e apresentaram critérios para TRS também apresentaram mortalidade elevada, comparado àqueles que não apresentaram tais critérios.

Devido a crescente necessidade de leitos de UTI durante a pandemia, houve a criação de novos leitos em hospitais referência e em hospitais do interior com nível hierárquico inferior. Estes últimos não preenchem os pré-requisitos mínimos para implantação de TRS, de acordo com as normas do Ministério da Saúde. Portanto,

considerando o aumento na demanda de TRS, apesar da criação de mais leitos de UTI, foi notória a baixa resolubilidade e sobrecarga nos hospitais referência com os casos que evoluíram com IRA e necessidade de TRS.

Com base na significativa disparidade regional exemplificada pelas Tabela 2 e 3 em relação a disponibilidade de leitos de UTI covid, o recurso da TRS é ainda mais escasso, pois nem todas as unidades com recurso de UTI covid possuíam TRS disponível. Isso demonstra a importância de uma triagem correta daqueles pacientes com covid-19 nas formas grave ou crítica e com maior risco de necessidade de TRS - neste caso o escore de predição é uma importante ferramenta na priorização destes pacientes para leitos de UTI covid com o recurso de hemodiálise disponível.

Dessa forma, o escore tem um papel importante nesta predição, com o objetivo do acompanhamento precoce por uma equipe de nefrologia, abordagem clínica e terapêutica nefroprotetora e, inclusive, a transferência destes pacientes para hospitais com recurso de hemodiálise disponível, levando a uma melhor alocação de recursos e aumento na sobrevida dos pacientes com indicação de TRS.

Como perspectivas futuras, estudos com o uso do escore em diferentes países e populações, além do uso em outras fases temporais da infecção causada pelo SARS-CoV-2, serão necessários, considerando-se a rápida mudança nos padrões da doença, com o surgimento das variantes de interesse do SARS-CoV-2 e, principalmente, o advento da vacinação da população, com alteração inclusive no perfil epidemiológico da doença.

A aplicação do escore de risco para necessidade de TRS em outras patologias que podem evoluir com formas críticas e risco de IRA como a sepse, choque séptico, infarto agudo do miocárdio com choque cardiogênico e pancreatite aguda, entre outras, também se torna possibilidade para novos estudos.

REFERÊNCIAS

ADAMCZAK, M.; SURMA, S.; WIECEK, A. Acute kidney injury in patients with COVID-19: Epidemiology, pathogenesis and treatment. **Adv Clin Exp Med**, v. 31, n. 3, p. 317-326, 2022. DOI: 10.17219/acem/143542

AKILESH, S. et al. Multicenter clinicopathologic correlation of kidney biopsies performed in COVID-19 patients presenting with acute kidney injury or proteinuria. **Am J Kidney Dis**, v. 77, n. 1, p. 82-93. e1, 2021. DOI: 10.1053/j.ajkd.2020.10.001

ALANAZI, H. O. et al. Accurate and dynamic predictive model for better prediction in medicine and healthcare. **Irish Journal of Medical Science (1971-)**, v. 187, p. 501-513, 2018. DOI 10.1007/s11845-017-1655-3

ALENE, M. et al. Magnitude of asymptomatic COVID-19 cases throughout the course of infection: A systematic review and meta-analysis. **PloS One**, v. 16, n. 3, p. e0249090, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0249090

ALIBERTI, M.J.R. et al. COVID-19 is not over and age is not enough: using frailty for prognostication in hospitalized patients. **J Am Geriatr Soc**, v. 69, n. 5, p. 1116-1127, 2021. DOI: 10.1111/jgs.17146

AREVALO-RODRIGUEZ, I. et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: a systematic review. **PloS One**, v. 15, n. 12, p. e0242958, 2020. DOI: 10.1371/journal.pone.0242958

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 11, de 13 de março de 2014. Dispõe sobre os Requisitos de Boas Práticas de Funcionamento para os Serviços de Diálise e dá outras providências.** Diário Oficial da União, Brasília, DF, 11 mar. 2014. Seção 1, p.40. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0011_13_03_2014.pdf. Acesso em 20 out 2023.

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; 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/quias-e-planos/guia-de-vigilancia-epidemiologica-covid-19/view>. Acesso em: 20 mar 2023.

BRASIL. Cadastro Nacional de Estabelecimentos em Saúde (CNES). 2021. Disponível em: <http://cnes.datasus.gov.br>. Acesso em: 22 abr. 2023.

BRAUNSTEINER, J. et al. Outcomes of critically ill coronavirus disease 2019 patients requiring kidney replacement therapy: A retrospective cohort study. **Frontiers in Medicine**, v. 9, p. 1027586, 2022. DOI: [10.3389/fmed.2022.1027586](https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1027586)

CARPENTER, C. R. et al. Diagnosing COVID-19 in the emergency department: a scoping review of clinical examinations, laboratory tests, imaging accuracy, and biases. **Acad Emerg Med**, v. 27, n. 8, p. 653-670, 2020. DOI: 10.1111/acem.14048

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Interim guidelines for COVID-19 antibody testing: interim guidelines for COVID-19 antibody testing in clinical and public health settings**. Atlanta; 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing/antibody-tests-guidelines.html>. Acesso em 04 abr. 23.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). **Scientific Brief: SARS-CoV-2 Transmission**. 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>. Acesso em: 13 mar. 23.

CHAN, J. F. W. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 514-523, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9

CLAURE-DEL GRANADO, R.; MEHTA RL. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. **BMC nephrology**, v. 17, p. 1-9, 2016. DOI: [10.1186/s12882-016-0323-6](https://doi.org/10.1186/s12882-016-0323-6)

COHEN, J. B. 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**, v. 9, n. 3, p. 275-284, 2021. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30558-0

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Resolução CFM nº 2.271, de 14 de fevereiro de 2020. Define as unidades de terapia intensiva e unidades de cuidado intermediário conforme sua complexidade e nível de cuidado, determinando a responsabilidade técnica médica, as responsabilidades éticas, habilitações e atribuições da equipe médica necessária para seu adequado funcionamento. **Diário Oficial da União (DOU)**. Seção 1, Brasília, DF, n. 77, p. 90, 23 abr. 2020a.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). **Pandemia aumenta em 45% número de leitos de UTI, mas distribuição ainda é marcada pela desigualdade (2020b)**. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/noticias/pandemia-aumenta-em-45-numero-de-leitos-de-uti-mas-distribuicao-ainda-e-marcada-pela-desigualdade-2/>. Acesso em: 22 abr. 23.

DANTAS FILHO, F. F.; D'ÁVILA, K. G.; SILVA, D. R. Effect of vaccination on COVID-19 hospitalizations and mortality. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 49, p. e20230254, 2023. DOI: [10.36416/1806-3756/e20230254](https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20230254)

DE MIRANDA, D. A. P. et al. Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 116, n. 11, p. 1007-1014, 2022. DOI: 10.1093/trstmh/trac030

DEL VALLE, D. M. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. **Nat Med**, v. 26, n. 10, p. 1636-1643, 2020. DOI: 10.1038/s41591-020-1051-9

DIAS, V. M. C. H. et al. Guidelines on diagnosis, treatment and isolation of patients with COVID-19. **J Infect Control**, v. 9, n. 2, p. 58-77, 2020.

DOHER, M. P. et al. Acute kidney injury and renal replacement therapy in critically ill COVID-19 patients: risk factors and outcomes: a single-center experience in Brazil. **Blood purif**, v. 50, n. 4-5, p. 520-530, 2021. DOI: [10.1159/000513425](https://doi.org/10.1159/000513425)

DOS SANTOS, H. G. et al. Machine learning para análises preditivas em saúde: exemplo de aplicação para prever óbito em idosos de São Paulo, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, n. 7, 2019. DOI: [10.1590/0102-311x00050818](https://doi.org/10.1590/0102-311x00050818)

FAJGENBAUM, D. C.; JUNE, C. H. Cytokine storm. **N Engl J Med**, v. 383, n. 23, p. 2255-2273, 2020. DOI: [10.1056/NEJMra2026131](https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131)

GANDHI, R. T.; LYNCH, J. B.; DEL RIO, C. Mild or moderate Covid-19. **N Engl J Med**, v. 383, n. 18, p. 1757-1766, 2020. DOI: [10.1056/NEJMcp2009249](https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009249)

HANSON, K. E. et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of coronavirus disease 2019. **Clin Infect Dis**, 2020. DOI: [10.1093/cid/ciaa1343](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1343)

HENRY, B. M. et al. Coronavirus disease 2019 is associated with low circulating plasma levels of angiotensin 1 and angiotensin 1, 7. **J Med Virol**, v. 93, n. 2, p. 678-680, 2021. DOI: [10.1002/jmv.26479](https://doi.org/10.1002/jmv.26479)

HARRIS, P. A. et al. Research electronic data capture (REDCap) - a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. **J Biomed Inform**, v. 42, n. 2, p. 377-381, 2009. DOI: [10.1016/j.jbi.2008.08.010](https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010)

HARRIS, P. A. et al. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners. **J Biomed Inform**, v. 95, p. 103208, 2019. DOI: [10.1016/j.jbi.2019.103208](https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208)

HE, X. et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. **Nat Med**, v. 26, n. 5, p. 672-675, 2020. DOI: [10.1038/s41591-020-0869-5](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5)

HSU, A. et al. 2021 Interim guidance to health care providers for basic and advanced cardiac life support in adults, children, and neonates with suspected or confirmed COVID-19. **Circ Cardiovasc Qual Outcomes**, v. 14, n. 10, p. e008396, 2021. DOI: [10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008396](https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008396)

HUSAIN-SYED, F.; SLUTSKY, A. S.; RONCO, C. Lung–kidney cross-talk in the critically ill patient. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 194, n. 4, p. 402-414, 2016. DOI: [10.1164/rccm.201602-0420CP](https://doi.org/10.1164/rccm.201602-0420CP)

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação**. 2021. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>. Acesso em: 20 jan. 2023.

JACKSON, C. B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. **Nat Rev Mol Cell Biol**, v. 23, n. 1, p. 3-20, 2022. DOI: 10.1038/s41580-021-00418-x

KELLUM, J. A.; LAMEIRE, N.; KDIGO AKI GUIDELINE WORK GROUP. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). **Crit Care**, v. 17, p. 1-15, 2013. DOI: 10.1186/cc11454

KIMBALL, A. et al. Asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility — King County, Washington, March 2020. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 69, n. 13, p. 377-381, 2020. DOI: 10.15585/mmwr.mm6913e1

KLOMPAS, M.; BAKER, M. A.; RHEE, C. Airborne transmission of SARS-CoV-2: theoretical considerations and available evidence. **JAMA**, v. 324, n. 5, p. 441-442, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.12458

LEGRAND, M. et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. **Nat Rev Nephrol**, v. 17, n. 11, p. 751-764, 2021. DOI: 10.1038/s41581-021-00452-0

LI, Q. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. **N Engl J Med**, v. 382, n. 13, p. 1199–1207, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316

LONG, B. et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. **Am J Emerg Med**, v. 54, p. 46–57, abr. 2022. DOI: 10.1016/j.ajem.2022.01.028

LOPES, R. D. et al. 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**, v. 325, n. 3, p. 254-264, 2021. DOI: 10.1001/jama.2020.25864

LOPEZ-LEON, S. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Sci Rep**, v. 11, n. 1, p. 16144, ago. 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8

MA, J. et al. Coronavirus disease 2019 patients in earlier stages exhaled millions of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 per hour. **Clin Infect Dis**, v. 72, n. 10, p. e652-e654, 2021. DOI: 10.1093/cid/ciaa1283

MARCOLINO, M. S. et al. ABC2-SPH risk score for in-hospital mortality in COVID-19 patients: development, external validation and comparison with other available scores. **Int J Infect Dis**, v. 110, p. 281-308, 2021a. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.07.049

MARCOLINO, M. S. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: Results from the Brazilian COVID-19 registry. **Int J Infect Dis**, v. 107, p. 300-310, 2021b. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.01.019

MERAD, M.; MARTIN, J. C. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. **Nat Rev Immunol**, v. 20, n. 6, p. 355-362, 2020. DOI: [10.1038/s41577-020-0331-4](https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4)

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **Histórico da pandemia de COVID-19**. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 27 jan. 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). **OMS declara fim da Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional referente à covid-19**. 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2023-oms-declara-fim-da-emergencia-saude-publica-importancia-internacional-referente>. Acesso em: 25 out. 2023.

OZDEMIR, Y. E. et al. Evaluation of clinical outcomes of vaccinated and unvaccinated patients with hospitalization for COVID-19. **Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica**, v. 69, n. 4, p. 270-276, 2022. DOI: [10.1556/030.2022.01860](https://doi.org/10.1556/030.2022.01860).

PANITCHOTE, A. et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. **Annals of Intensive Care**, v. 9, n. 1, p. 1-10, 2019. DOI: [10.1186/s13613-019-0552-5](https://doi.org/10.1186/s13613-019-0552-5)

PARASHER, A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. **Postgrad Med J**, v. 97, n. 1147, p. 312-320, 2021. DOI: [10.1136/postgradmedj-2020-138577](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577)

PARK, B.D.; FAUBEL, S. Acute kidney injury and acute respiratory distress syndrome. **Critical Care Clinics**, v. 37, n. 4, p. 835-849, 2021. DOI: [10.1016/j.ccc.2021.05.007](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.007)

PASSONI, R. et al. Occurrence of acute kidney injury in adult patients hospitalized with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Nefrologia**, v. 42, n. 4, p. 404-414, 2022. DOI: [10.1016/j.nefro.2021.09.002](https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.09.002)

PRADHAN, M. et al. COVID-19: clinical presentation and detection methods. **J Immunoassay Immunochem**, v. 43, n. 1, p. 1951291, 2022. DOI: [10.1080/15321819.2021.1951291](https://doi.org/10.1080/15321819.2021.1951291)

QIU, X. et al. The role of asymptomatic and pre-symptomatic infection in SARS-CoV-2 transmission—a living systematic review. **Clin Microbiol Infect**, v. 27, n. 4, p. 511-519, 2021. DOI: [10.1016/j.cmi.2021.01.011](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.01.011)

REWA, O.G. et al. Epidemiology and outcomes of AKI treated with continuous kidney replacement therapy: the multicenter CRRTnet study. **Kidney Medicine**, v. 5, n. 6, p. 100641, 2023. DOI: [10.1016/j.xkme.2023.100641](https://doi.org/10.1016/j.xkme.2023.100641)

RONCO, C.; REIS, T.; HUSAIN-SYED, F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. **Lancet Respir Med**, v. 8, n. 7, p. 738-742, 2020. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0)

ROSE, S. Mortality risk score prediction in an elderly population using machine learning. **American journal of epidemiology**, v. 177, n. 5, p. 443-452, 2013. DOI: [10.1093/aje/kws241](https://doi.org/10.1093/aje/kws241)

RUBIN, D. B. **Multiple imputation for nonresponse in surveys**. John Wiley & Sons, 2004.

SCHURINK, B. et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. **Lancet Microbe**, v. 1, n. 7, p. e290-e299, 2020. DOI: [10.1016/S2666-5247\(20\)30144-0](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30144-0)

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE MINAS GERAIS (SES-MG). **Manual para o diagnóstico da COVID-19 Versão 7**. 2022. Disponível em: <https://coronavirus.saude.mg.gov.br/notas>. Acesso em: 03 fev 2023.

SETHURAMAN, N.; JEREMIAH, S. S.; RYO, A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. **JAMA**, v. 323, n. 22, p. 2249-2251, 2020. DOI: [10.1001/jama.2020.8259](https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259)

SHARMA, P. et al. COVID-19–associated kidney injury: a case series of kidney biopsy findings. **J Am Soc Nephrol**, v. 31, n. 9, p. 1948-1958, 2020. DOI: [10.1681/ASN.2020050699](https://doi.org/10.1681/ASN.2020050699)

SHEN, Y. et al. Community outbreak investigation of SARS-CoV-2 transmission among bus riders in Eastern China. **JAMA Intern Med**, v. 180, n. 12, p. 1665-1671, 2020. DOI: [10.1001/jamainternmed.2020.5225](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5225)

SIEMENS, T. A. et al. APOL1 risk variants and kidney disease: what we know so far. **Braz J Nephrol**, v. 40, p. 388-402, 2018. DOI: [10.1590/2175-8239-JBN-2017-0033](https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2017-0033)

SORIANO MARCOLINO, M. et al. The experience of a sustainable large scale Brazilian telehealth network. **Telemed J E Health**, v. 22, n. 11, p. 899-908, 2016. DOI: [10.1089/tmj.2015.0234](https://doi.org/10.1089/tmj.2015.0234)

STARRT-AKI INVESTIGATORS. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 3, p. 240-251, 2020. DOI: [10.1056/NEJMoa2000741](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2000741)

SU, H. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. **Kidney Int**, v. 98, n. 1, p. 219-227, 2020. DOI: [10.1016/j.kint.2020.04.003](https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003)

TAVARES, C. A. M. et al. ACE2 expression and risk factors for COVID-19 severity in patients with advanced age. **Arq Bras Cardiol**, v. 115, p. 701-707, 2020. DOI: [10.36660/abc.20200487](https://doi.org/10.36660/abc.20200487)

UNASUS. **Coronavírus: Brasil confirma primeiro caso da doença**. 2020. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/coronavirus-brasil-confirma-primeiro-caso-da-doenca>. Acesso em: 27 jan. 2023.

VAN DEN AKKER, J. P.; EGAL, M.; GROENEVELD, J. A. Invasive mechanical ventilation as a risk factor for acute kidney injury in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. **Crit Care**, v. 17, n. 3, p. 1-9, 2013. DOI: 10.1186/cc12743

VINCENT, J.L. et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. **Crit Care Med**, v. 26, n. 11, p. 1793-1800, 1998. DOI: 10.1097/00003246-199811000-00016

WANG, C. et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 470-473, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9

WANG, R.R.; HE, M.; KANG, Y. A risk score based on procalcitonin for predicting acute kidney injury in COVID-19 patients. **J Clin Lab Anal**, v. 35, n. 6, p. e23805, 2021. DOI: 10.1002/jcla.23805

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Clinical management of COVID-19: interim guidance**, 27 May 2020a. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>. Acesso em: 30 mar 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance**, 11 September 2020b. Geneva; 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334254>. Acesso em: 20 jan 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**. 2023a. Disponível em: <https://covid19.who.int/region/amro/country/br>. Acesso em: 15 mai 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Diagnostic Clinical management of COVID-19: living guideline**, 13 January 2023b. Geneva; 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2023.1>. Acesso em: 23 jul 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection**. 6 October 2021a. Geneva; 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>. Acesso em: 23 jul 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus**, 6 October 2021b. Geneva; 2021. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 01 fev 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 156**, 17 August 2023c. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--17-august-2023>. Acesso em: 25 ago 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **EG.5 Initial risk evaluation**, 9 august 2023d. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/09082023eg.5_ire_final.pdf?sfvrsn=2aa2daee_3. Acesso em 25 ago 2023.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. 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**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.2648

YANG, X. et al. Prevalence and impact of acute renal impairment on COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Crit Care**, v. 24, p. 1-8, 2020. DOI: 10.1186/s13054-020-03065-4

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

ZHU, J. et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: a meta-analysis. **J Med Virol**, v. 92, n. 10, p. 1902-1914, 2020. DOI: 10.1002/jmv.25884

ANEXOS

Anexo 1. Potenciais variáveis preditoras de risco coletadas.

Variáveis demográficas:

- Idade em anos (*)
- Sexo ao nascimento (*)

Condições associadas ao risco de complicações:

Sistema Cardiovascular:

- Hipertensão arterial (*)
- Doença arterial coronariana (*)
- Insuficiência cardíaca (*)
- Fibrilação atrial (*)
- Acidente vascular cerebral (*)

Diabetes mellitus (*)

Obesidade (*)

Cirrose (*)

Doença renal crônica (*)

Infecção por HIV (*)

Neoplasia maligna (*)

Transplante prévio (*)

Relato de cirurgia nos últimos 90 dias (*)

Estilo de vida

Uso de drogas ilícitas (*)

Abuso de álcool (*)

Tabagismo (*)

Ex-tabagismo (*)

Achado clínicos:

- Tempo de início de sintomas (*)
- Alteração de sensório (**)
- Escala de coma de glasgow (**)

- Estado mental: (**)
 - Alerta
 - Confuso
 - Desorientado
 - Sonolento
 - Torporoso
 - Coma

Sinais vitais:

- Pressão arterial sistólica (mmHg) (*)
- Pressão arterial diastólica (mmHg) (**)
- Frequência cardíaca (bpm) (*)
- Frequência respiratória (irpm) (*)
- Saturação de oxigênio (%) (*)

Uso de aminas vasopressoras (**)

Ventilação mecânica invasiva à admissão (**)

Ventilação mecânica invasiva no terceiro dia de internação (**)

Ventilação mecânica invasiva no quinto dia de internação (**)

Ventilação mecânica invasiva em qualquer momento da internação (*)

Achados laboratoriais

- Hemoglobina (g/dl) (**)
- Leucócitos (cels/mm³) (**)
- Neutrófilos (cels/mm³) (**)
- Linfócitos (cels/mm³) (**)
- Razão neutrófilos/linfócitos (*)
- Plaquetas (cels/mm³) (**)
- Albumina (g/dl) (***)
- Creatinina (mg/dl) (*)
- Creatinofosfoquinase (U/L) (***)
- Dímero D (ng/ml) (***)
- Ferritina (ng/ml) (***)
- Desidrogenase láctica (U/L) (***)

- Proteína C reativa (mg/dl) (*)
- Procalcitonina (ng/ml) (***)
- Tempo parcial de tromboplastina (seg)/controle (***)
- Razão normalizada internacional (RNI) (***)
- Sódio (mmol) (*)
- Aspartato aminotransferase (U/L) (***)
- Alanina aminotransferase (U/L) (***)
- Troponina (***)
- Uréia (mg/dl) (*)
- pH (*)
- pressão parcial de CO₂ (*)
- pressão parcial de O₂ (**)
- Bicarbonato (**)

(*) variáveis utilizadas como preditoras.

(**) variáveis excluídas por multicolinearidade

(***) variáveis excluídas por dados faltantes.

Anexo 2. Artigo em formato PDF conforme publicado na revista BMC Medicine.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Development and validation of the MMCD score to predict kidney replacement therapy in COVID-19 patients

Flávio de Azevedo Figueiredo^{1,2*} , Lucas Emanuel Ferreira Ramos³ , Rafael Tavares Silva³ , Daniela Ponce⁴ , Rafael Lima Rodrigues de Carvalho⁵ , Alexandre Vargas Schwarzbold⁶ , Amanda de Oliveira Maurílio⁷ , Ana Luiza Bahia Alves Scotton⁸ , Andresa Fontoura Garbini⁹ , Bárbara Lopes Farace¹⁰ , Bárbara Machado Garcia¹¹ , Carla Thais Cândida Alves da Silva¹² , Christiane Corrêa Rodrigues Cimini^{13,14} , Cíntia Alcantara de Carvalho¹⁵ , Cristiane dos Santos Dias¹⁶ , Daniel Vitória Silveira¹⁷ , Euler Roberto Fernandes Manenti¹⁸ , Evelin Paola de Almeida Cenci¹⁹ , Fernando Anschau⁹ , Fernando Graça Aranha²⁰ , Filipe Carrilho de Aguiar²¹ , Frederico Bartolazzi¹² , Giovanna Grunewald Vietta²⁰ , Guilherme Fagundes Nascimento¹⁷ , Helena Carolina Noal⁶ , Helena Duani²² , Heloisa Reniers Vianna²³ , Henrique Cerqueira Guimarães¹⁰ , Joice Coutinho de Alvarenga¹⁵ , José Miguel Chatkin²⁴ , Júlia Drumond Parreiras de Moraes²³ , Juliana Machado-Rugolo⁴ , Karen Brasil Ruschel^{5,18} , Karina Paula Medeiros Prado Martins^{5,22} , Luanna Silva Monteiro Menezes^{25,26} , Luciana Siuves Ferreira Couto²⁷ , Luís César de Castro²⁸ , Luiz Antônio Nasi²⁹ , Máderson Alvares de Souza Cabral²² , Maiara Anschau Floriani²⁹ , Maíra Dias Souza²⁶ , Maira Viana Rego Souza-Silva¹ , Marcelo Carneiro³⁰ , Mariana Frizzo de Godoy²⁴ , Maria Aparecida Camargos Bicalho^{1,11} , Maria Clara Pontello Barbosa Lima²⁷ , Márton Juliano Romero Aliberti^{31,32} , Matheus Carvalho Alves Nogueira³³ , Matheus Fernandes Lopes Martins³⁴ , Milton Henriques Guimarães-Júnior³⁴ , Natália da Cunha Severino Sampaio³⁵ , Neimy Ramos de Oliveira³⁵ , Patricia Klarmann Ziegelmann^{5,36} , Pedro Guido Soares Andrade³⁷ , Pedro Ledic Assaf³⁸ , Petrônio José de Lima Martelli²¹ , Polianna Delfino-Pereira^{1,5} , Raphael Castro Martins³⁶ , Rochele Mosmann Menezes³⁰ , Saionara Cristina Francisco³⁸ , Sílvia Ferreira Araújo³⁷ , Talita Fischer Oliveira²⁶ , Thainara Conceição de Oliveira¹⁹ , Thaís Lorenna Souza Sales^{5,39} , Thiago Junqueira Avelino-Silva^{31,40} , Yuri Carlotto Ramires²⁸ , Magda Carvalho Pires³  and Milena Soriano Marcolino^{1,5,22,41} 

*Correspondence: flavio.figueiredo@ufla.br

² Department of Medicine, Universidade Federal de Lavras, R. Tomas Antonio Gonzaga, 277, Lavras, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Abstract

Background: Acute kidney injury (AKI) is frequently associated with COVID-19, and the need for kidney replacement therapy (KRT) is considered an indicator of disease severity. This study aimed to develop a prognostic score for predicting the need for KRT in hospitalised COVID-19 patients, and to assess the incidence of AKI and KRT requirement.

Methods: This study is part of a multicentre cohort, the Brazilian COVID-19 Registry. A total of 5212 adult COVID-19 patients were included between March/2020 and September/2020. Variable selection was performed using generalised additive models (GAM), and least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) regression was used for score derivation. Accuracy was assessed using the area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC).

Results: The median age of the model-derivation cohort was 59 (IQR 47–70) years, 54.5% were men, 34.3% required ICU admission, 20.9% evolved with AKI, 9.3% required KRT, and 15.1% died during hospitalisation. The temporal validation cohort had similar age, sex, ICU admission, AKI, required KRT distribution and in-hospital mortality. The geographic validation cohort had similar age and sex; however, this cohort had higher rates of ICU admission, AKI, need for KRT and in-hospital mortality. Four predictors of the need for KRT were identified using GAM: need for mechanical ventilation, male sex, higher creatinine at hospital presentation and diabetes. The MMCD score had excellent discrimination in derivation (AUROC 0.929, 95% CI 0.918–0.939) and validation (temporal AUROC 0.927, 95% CI 0.911–0.941; geographic AUROC 0.819, 95% CI 0.792–0.845) cohorts and good overall performance (Brier score: 0.057, 0.056 and 0.122, respectively). The score is implemented in a freely available online risk calculator (<https://www.mmcdscore.com/>).

Conclusions: The use of the MMCD score to predict the need for KRT may assist healthcare workers in identifying hospitalised COVID-19 patients who may require more intensive monitoring, and can be useful for resource allocation.

Keywords: Acute kidney injury, COVID-19, Kidney replacement therapy, Score, Risk factors, Risk prediction

Background

Coronavirus disease 19 (COVID-19) is mild in most cases, but it can be severe and critical, with multiple organ dysfunction, septic shock and death [1]. Kidney disease among patients with COVID-19 can manifest as acute kidney injury (AKI), hematuria or proteinuria, and it has been associated with an increased risk of mortality [2].

The incidence of AKI among hospitalised patients with COVID-19 has shown to be variable, depending upon the severity of the disease and whether they are outpatient, in the ward or intensive care unit (ICU) environment. A recent systematic review, which included 30 studies and 18,043 patients with COVID-19, observed an overall incidence of AKI of 9.2% (95% confidence interval [CI] 4.6–13.9%), and 32.6% (95% CI 8.5–56.6%) in the ICU [3]. Another systematic review from the beginning of the pandemic included 79 studies and 49,692 patients, and observed a significant variation in the incidence of AKI and kidney replacement therapy (KRT) and the risk of death in patients who develop AKI depending on the continent. The incidence of AKI, KRT requirement and death in patients with AKI was 4.3, 1.4 and 33.3% in Asia, 11.6, 5.7 and 29.4% in Europe and 22.6, 4.0 and 7.4% in North America, respectively [4]. There is a lack of studies from large cohorts in Latin America, which was severely hit by the pandemic.

Previous studies have explored the factors associated with AKI development in COVID-19 patients, including advanced age; black race; underlying medical conditions such as diabetes mellitus, cardiovascular disease, chronic kidney disease and hypertension; COVID-19 severity; use of vasopressor medications and mechanical ventilation requirement [4, 5]. However, most studies are limited to univariate analysis or have small sample sizes and there is a lack of studies analysing independent risk factors for KRT requirement.

A risk score to predict KRT requirement during hospitalisation, using clinical and laboratory data upon hospital presentation may be very useful aiming at a better allocation of health resources. However, there is a lack of evidence in this context. Fang et al. used a score created before the pandemic (UCSD-Mayo risk score) and analysed its efficiency in predicting hospital-acquired AKI in patients with COVID-19, but the performance of the score in patients in ICUs or under mechanical ventilation was not satisfactory [6].

Therefore, we aimed to assess the incidence of AKI and KRT requirement in COVID-19 in-hospital patients, as well as to develop and validate a score to predict the risk of the need for KRT.

Methods

Source of data and participants

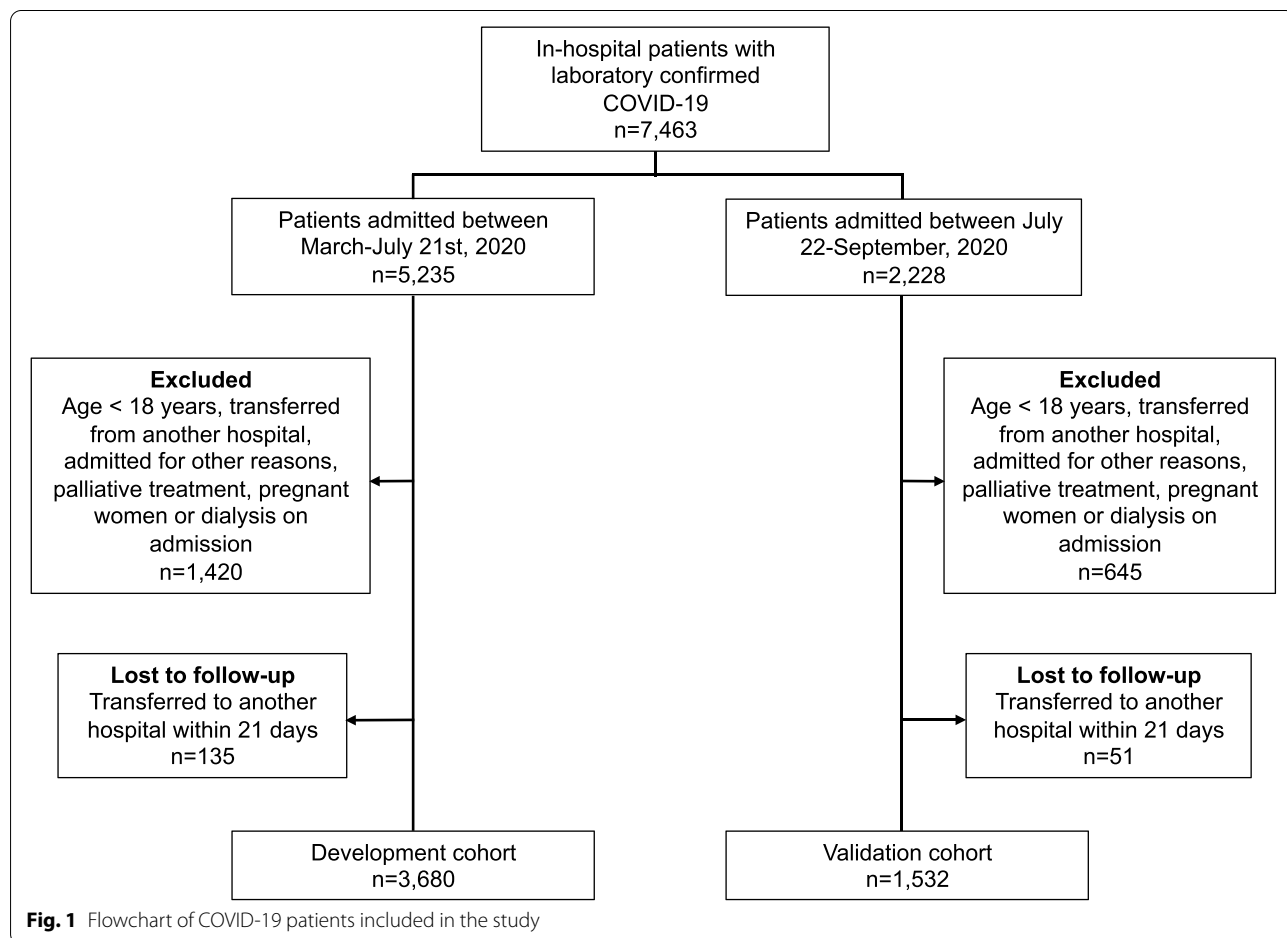
This cohort study is a substudy of the Brazilian COVID-19 Registry, which included consecutive patients ≥18 years old, hospitalised with COVID-19 confirmed by laboratory test according to WHO criteria, admitted from March to September 2020 in 37 Brazilian hospitals, located in 17 cities, from five Brazilian states. Additionally, patients from the COVID-19 and Frailty (CO-FRAIL) Study were included as the external (geographic) validation cohort [7]. This cohort includes patients > 50 years old, admitted to Sao Paulo University Hospital from March 30 to July 7, 2020.

For the present analysis, patients with chronic kidney disease stage 5 in dialysis previous to COVID-19, pregnant women, undergoing palliative care, admitted with another diagnosis and developed COVID-19 after admission and/or those who were transferred to other hospitals (not part of the multicenter study) during hospitalisation were not included. Two hospitals that did not comply with the study protocol were excluded (Fig. 1).

Model development, validation and reporting followed guidance from the Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prediction or Diagnosis (TRIPOD) checklist (Additional file 1: Table S1) and Prediction model Risk Of Bias Assessment Tool (PROBAST) [8, 9].

Data collection

Data were extracted from the medical records in participant hospitals, including patient demographic information, comorbidities, laboratory results, treatments (including KRT) and outcomes, as it was previously published in the study protocol [10]. Data were collected by using a prespecified case report form applying Research Electronic Data Capture (REDCap) tools. Variables used in the risk score were obtained at hospital presentation, with the exception of the need for invasive mechanical ventilation, which may have occurred at any time during the hospital stay, except in those patients in which it was initiated after KRT requirement. Indications for invasive mechanical ventilation were defined



according to the recommendations of the Brazilian Guidelines [11].

Clinical outcome

The primary endpoint was KRT requirement. Secondary endpoints were the incidence of AKI and mortality in patients who required KRT.

AKI was defined by an increase in serum creatinine level ≥ 0.3 mg/dl within 48 h or by 50% within 7 days [12]. Indications for acute KRT included clinical manifestations of uremia (such as pericarditis, encephalopathy or an otherwise unexplained decline in mental status); refractory laboratorial abnormalities composed of azotemia (blood urea nitrogen [BUN] >100 mg/dL), a serum potassium level of 6.0 mmol or more per litre, a pH of 7.20 or less and a serum bicarbonate level of 12 mmol per litre or less; or evidence of severe respiratory failure based on a ratio of the partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspired oxygen of 150 or less and clinical perception of volume overload [13]. The indication for the need of KRT was defined by the nephrologist of each participating hospital, as well as the prescription of dialysis treatment.

Statistical analysis

In the descriptive analyses, categorical variables were described as absolute and relative frequency, and continuous variables by median and quartiles.

The dataset was split into development and validation, according to the date of hospital admission, using July 21, 2020, as the temporal cut (temporal validation).

All analyses were performed using R software version 4.0.2, with the *mgcv*, *finalfit*, *mice*, *glmnet*, *pROC*, *rms*, *rmda* and *psfmi* packages. A p -value < 0.05 was considered statistically significant for all analyses and 95% confidence intervals were reported.

Missing data

Predictors were imputed if they had up to two thirds of complete values. Variables with a higher proportion of missing values than that were not included in the analysis. After analysing missing data patterns, multiple imputation with chained equations (MICE) was used to handle missing values on candidate variables, considering missing at random. Outcomes were not imputed. Predictive mean matching (PMM) method was used for imputation of continuous predictors and polytomous regression for categorical variables. The results of ten imputed datasets, each with ten iterations, were then combined, following Rubin's rules [14].

Development of the risk score model

Predictor selection was based on clinical reasoning and literature review before modelling, as recommended

[8]. The development cohort included patients admitted before July 21, 2020.

Variable selection was performed using generalised additive models (GAM), evaluating the relationships between KRT requirement and continuous (through penalised thin plate splines) and categorical (as linear components) predictors and calculating D1- (multivariate Wald test) and D2-statistic (pools test statistics from the repeated analyses).

As our aim was to develop a score for easy application at bedside, continuous variables were categorised on cut-off points, based on evidence from an established score for sepsis [9, 15].

Subsequently, least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) logistic regression was used to derive the score by scaling the (L1 penalised) shrunk coefficients (Additional file 2: Table S2). Ten-fold cross-validation methods based on mean squared error criterion were used to choose the penalty parameter λ in LASSO.

Lastly, risk groups were proposed based on predicted probabilities: non-high (up to 14.9%), high (15.0–49.9%) and very high risk ($\geq 50.0\%$).

The specific risks can be easily assessed using the developed MMCD risk score web-based calculator (<https://www.mmcdscore.com>), which is freely available to the public, and it can also be assessed through infographics (Additional file 3: Figure S1).

Model validation

External validation comprehended temporal and geographic validation. Patients who were admitted in participant hospitals from July 22, 2020, to September 2020 were included as the temporal validation cohort.

Independent external (geographic) validation was also performed. The analysis included a cohort of patients from São Paulo University Hospital, admitted from March 30 to July 7, 2020 [7]. Inclusion and exclusion criteria were the same as aforementioned.

Performance measures

To assess model calibration, predicted dialysis probabilities were plotted against the observed values. To assess model discrimination, the area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) was calculated, with the respective confidence interval (95% CI), obtained through 2000 bootstrap samples. Positive and negative predictive values of the derived risk groups were also calculated. The Brier score was used to assess the overall performance [16].

Results

Participants

The derivation cohort included 3680 COVID-19 patients admitted to the 35 participating hospitals, from March 1,

2020, to July 21, 2020. Those patients were from 159 cities in Brazil (Fig. 2). The median age was 59 (IQR 47–70) years, 54.5% were men, 20.9% evolved with AKI, 9.3% required KRT, and 15.1% died during hospitalisation. Patient demographics, underlying medical conditions, clinical characteristics and laboratory values upon hospital presentation for the derivation and validation cohorts are displayed in Table 1.

Among the patients in the derivation cohort, 1261 (34.3%) required ICU admission. Of those, 16.7% developed AKI and 9.1% required KRT, with a mortality rate of 64.7% and 76.7%, respectively.

Model development

Sixty-three potential risk predictor variables collected at hospital presentation were identified (Additional file 4: Table S3) [17–26]. Of those, 20 were excluded for high collinearity and 11 for high number of missings variables. Consequently, 32 variables were tested.

Four important predictors of the need for KRT during hospitalization were identified using GAM: need for mechanical ventilation, male sex, higher creatinine at hospital presentation and diabetes. Continuous selected predictors were categorised for LASSO logistic regression due to the need for a bedside use score (Table 2). Serum creatinine levels were categorised according to the Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA) [15]. The sum of the prediction scores ranges between 0 and 23, with a high score indicating higher risk of dialysis. Three risk groups were defined based on predicted probabilities of KRT requirement: non-high risk (0–10

score, observed KRT rate 0.4%), high risk (11–14 score, 32.8%) and very high risk (15–23 score, 68.0%), as shown in Table 3. Mortality in each risk strata is also shown in Table 3.

Model performance

Discrimination and model overall performance in derivation and validation cohorts for GAM, LASSO and MMCD score are shown in Table 4. Within the derivation cohort, the MMCD risk score showed excellent discrimination (AUROC= 0.929; 95% CI 0.918–0.939) and good overall performance (Brier score: 0.057) (Fig. 3).

Model validation

A total of 1532 patients admitted between July 22, 2020, and September 31, 2020 were included in the temporal validation cohort. The median age was 62 (IQR 48–72) years; 56.7% were male, 19.8% evolved with AKI, 8.4% required KRT and 14.9% died during hospitalisation. From the total sample, 515 (33.6%) required ICU admission. Of those, 14.6% developed AKI and 8.1% required KRT, with a mortality rate of 65.5% and 82.3%, respectively.

The geographic validation cohort included 1378 patients admitted to São Paulo University Hospital, between March 30 and July 7, 2020. The median age was 64 (IQR 58–72) years; 58.9% were male, 20.2% required KRT, and 33.5% died during hospitalisation (Table 1).

The MMCD Score had a good calibration and performance under temporal and geographic validation cohorts

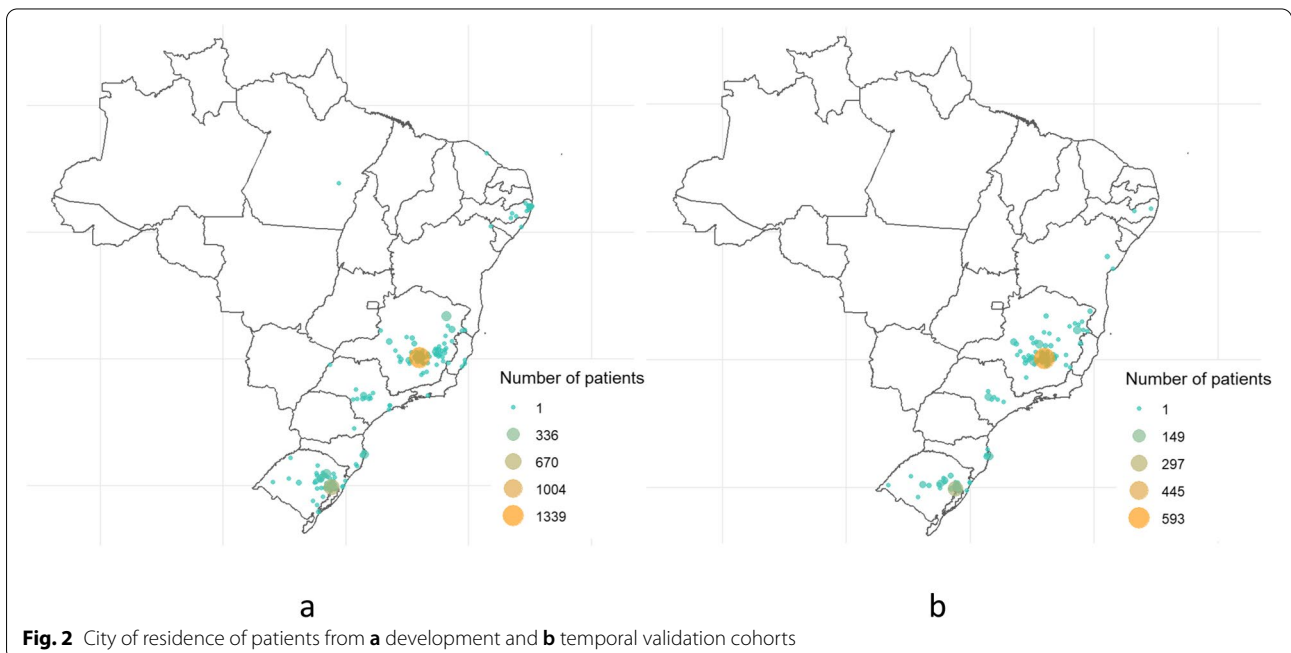


Table 1 Demographic and clinical characteristics for derivation and validation cohorts of patients admitted to participant hospitals with COVID-19 (n=6490)

Label Characteristic	Derivation cohort		Temporal validation cohort		Geographic validation cohort	
	N = 3680 ^a	Non missing cases (%)	N = 1532 ^a	Non missing cases (%)	N = 1378 ^a	Non missing cases (%)
Age (years)	59.0 (47.0, 70.0)	3680 (100%)	62.0 (48.0, 72.0)	1532 (100%)	64.0 (58.0, 72.0)	1378 (100%)
Sex at birth		3680 (100%)		1532 (100%)		1378 (100%)
Men	2,004 (54.5%)		869 (56.7%)		812 (58.9%)	
Comorbidities						
Hypertension	1,977 (53.7%)	3680 (100%)	822 (53.7%)	1532 (100%)	967 (70.2%)	1378 (100%)
Coronary artery disease	180 (4.9%)	3680 (100%)	76 (5.0%)	1532 (100%)	187 (13.6%)	1378 (100%)
Heart failure	224 (6.1%)	3680 (100%)	74 (4.8%)	1532 (100%)	188 (13.6%)	1378 (100%)
Atrial fibrillation/flutter	105 (2.9%)	3680 (100%)	47 (3.1%)	1532 (100%)	74 (5.4%)	1378 (100%)
Stroke	106 (2.9%)	3680 (100%)	53 (3.5%)	1532 (100%)	85 (6.2%)	1378 (100%)
COPD	198 (5.4%)	3680 (100%)	94 (6.1%)	1532 (100%)	100 (7.3%)	1378 (100%)
Diabetes mellitus	1,009 (27.4%)	3680 (100%)	453 (29.6%)	1532 (100%)	616 (44.7%)	1378 (100%)
Obesity (BMI ≥ 30kg/m ²)	712 (19.3%)	3680 (100%)	273 (17.8%)	1532 (100%)	454 (32.9%)	1378 (100%)
Cirrhosis	17 (0.5%)	3680 (100%)	9 (0.6%)	1532 (100%)	42 (3.0%)	1378 (100%)
Cancer	170 (4.6%)	3680 (100%)	75 (4.9%)	1532 (100%)	147 (10.7%)	1378 (100%)
Number of Comorbidities ^b		3680 (100%)		1532 (100%)		1378 (100%)
0	1,128 (30.7%)		434 (28.3%)		160 (11.6%)	
1	1,107 (30.1%)		501 (32.7%)		336 (24.4%)	
2	923 (25.1%)		392 (25.6%)		394 (28.6%)	
3	384 (10.4%)		149 (9.7%)		298 (21.6%)	
≥ 4	138 (3.8%)		56 (3.7%)		126 (9.1%)	
Clinical assessment at admission						
SF ratio	433.3 (339.3, 452.4)	3582 (97%)	433.3 (342.9, 452.4)	1506 (98%)	202.7 (107.0, 375.0)	1378 (100%)
Heart rate (bpm)	88.0 (78.0, 100.0)	3545 (96%)	87.0 (77.0, 100.0)	1489 (97%)	87.0 (77.0, 98.0)	1378 (100%)
Respiratory rate (irpm)	20.0 (18.0, 24.0)	3043 (83%)	20.0 (18.0, 24.0)	1255 (82%)	24.0 (20.0, 28.0)	1378 (100%)
Glasgow coma scale	15.0 (15.0, 15.0)	3460 (94%)	15.0 (15.0, 15.0)	1441 (94%)	NA	NA
Systolic blood pressure		3524 (96%)		1489 (97%)		1378 (100%)
≥ 90 (mm Hg)	3,338 (94.7%)		1,413 (94.9%)		1,092 (79.2%)	
< 90 (mm Hg)	45 (1.3%)		23 (1.5%)		20 (1.5%)	
Inotrope requirement	141 (4.0%)		53 (3.6%)		266 (19.3%)	
Diastolic blood pressure		3489 (95%)		1481 (97%)		1378 (100%)
> 60 (mm Hg)	2,911 (83.4%)		1,236 (83.5%)		986 (71.6%)	
≤ 60 (mm Hg)	437 (12.5%)		192 (13.0%)		126 (9.1%)	
Inotrope requirement	141 (4.0%)		53 (3.6%)		266 (19.3%)	
Mechanical ventilation at admission	183 (5.0%)	3676 (100%)	63 (4.1%)	1530 (100%)	393 (28.5%)	1378 (100%)
Mechanical ventilation after admission	774 (21.0%)	3680 (100%)	276 (18.0%)	1532 (100%)	266 (19.3%)	1378 (100%)

Table 1 (continued)

Label Characteristic	Derivation cohort		Temporal validation cohort		Geographic validation cohort	
	N = 3680 ^a	Non missing cases (%)	N = 1532 ^a	Non missing cases (%)	N = 1378 ^a	Non missing cases (%)
Laboratory parameters						
Haemoglobin (g/L)	13.4 (12.2, 14.5)	3534 (96%)	13.4 (12.1, 14.6)	1491 (97%)	12.4 (10.9, 13.7)	1354 (98%)
Platelet count (109/L)	193,500.0 (152,000.0, 252,000.0)	3497 (95%)	203,000.0 (156,000.0, 263,850.0)	1478 (96%)	226,000.0 (165,000.0, 304,000.0)	1354 (98%)
Neutrophils-to-lymphocytes ratio	4.4 (2.7, 7.4)	3447 (94%)	4.9 (2.9, 8.2)	1437 (94%)	7.5 (4.2, 13.4)	1352 (98%)
Lactate value	1.4 (1.0, 1.8)	2420 (66%)	1.5 (1.1, 2.0)	999 (65%)	1.6 (1.2, 2.0)	1147 (83%)
C reactive protein (mg/L)	71.0 (34.0, 134.6)	3178 (86%)	73.5 (35.5, 134.8)	1311 (86%)	NA	NA
Blood urea nitrogen (mg/dL)	33.0 (24.0, 47.0)	3310 (90%)	37.0 (27.2, 52.8)	1376 (90%)	12.4 (10.9, 13.7)	1354 (98%)
Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.7, 1.2)	3417 (93%)	1.0 (0.8, 1.2)	1434 (94%)	226,000.0 (165,000.0, 304,000.0)	1354 (98%)
Sodium (mmol/L)	137.0 (135.0, 140.0)	3215 (87%)	137.0 (134.9, 140.0)	1356 (89%)	7.5 (4.2, 13.4)	1352 (98%)
Bicarbonate (mEq/L)	23.2 (21.2, 25.2)	2957 (80%)	23.0 (21.0, 25.0)	1217 (79%)	1.6 (1.2, 2.0)	1147 (83%)
pH	7.4 (7.4, 7.5)	2968 (81%)	7.4 (7.4, 7.5)	1217 (79%)	7.4 (7.3, 7.4)	1294 (94%)
Arterial pO ₂	75.0 (63.8, 94.0)	2927 (80%)	74.3 (63.0, 93.7)	1203 (79%)	69.2 (58.5, 84.5)	1092 (79%)
Arterial pCO ₂	35.0 (31.9, 39.0)	2940 (80%)	34.0 (30.9, 38.0)	1205 (79%)	38.3 (33.5, 45.6)	1092 (79%)
Dialysis	343 (9.3%)	3680 (100%)	128 (8.4%)	1532 (100%)	278 (20.2%)	1378 (100%)
In-hospital mortality	554 (15.1%)	3679 (100%)	229 (14.9%)	1532 (100%)	462 (33.5%)	1378 (100%)

^a Statistics presented: n (%); Median (IQR), COPD chronic obstructive pulmonary disease, SF ratio SpO2/FiO2 ratio, BMI body mass index, NA not available.

^b Comorbidities included hypertension, diabetes mellitus, obesity, coronary artery disease, heart failure, atrial fibrillation or flutter, cirrhosis, chronic obstructive pulmonary disease, cancer and previous stroke

(temporal validation: AUROC 0.927, 95% CI 0.911–0.941, slope = 0.849, Brier score = 0.056 intercept = -0.186; geographic validation: AUROC 0.819, 95% CI 0.792–0.845, slope = 0.560, Brier score = 0.122, intercept = -0.367) (Fig. 4, Additional file 5: Figures S2-S5).

Discussion

This study included more than 5000 patients hospitalised from a robust cohort of COVID-19 patients from 35 Brazilian hospitals, with external validation in an independent cohort with over 1000 patients. One in every five patients evolved with AKI and 9.3% required KRT. Among the analysed predictors, four variables were related to progression to AKI and KRT requirement, including the need for mechanical ventilation, sex, creatinine upon hospital presentation and diabetes mellitus. The MMCD score had excellent discrimination in derivation and temporal validation cohorts, with AUROC higher than 0.9, a good overall performance.

Renal involvement in COVID-19 infection is complex and probably occurs due to several factors, including

direct injury to the renal endothelium, tubular epithelium and podocytes [27]; cytokine storm, with the release of several interleukins and cytokines [3]; cardiorenal syndrome, caused by right ventricular dysfunction secondary to pulmonary infection; hypercoagulable state; and release of nephrotoxic substances such as creatine phosphokinase secondary to rhabdomyolysis [2].

The need for mechanical ventilation at any time during hospitalisation was an important predictor of progression to AKI and the need for KRT, being the variable with the highest points in the risk score. Scoring mechanical ventilation by itself changed patients' category to "high risk" for evolving to AKI and KRT requirement. This finding confirms findings from studies carried out in other countries to assess the risk of progression of AKI to KRT in COVID-19 patients, such as USA (OR 10.7 [95% CI 6.81–16.70]) [5] and UK (HR 4.1 [95% CI 1.61–10.49]) [24]. There is a close relationship between alveolar and tubular damage (lung-kidney axis) in acute respiratory distress syndrome (ARDS), often progressing to different degrees of AKI [28]. This

Table 2 MMCD score for in-hospital KRT requirement in COVID-19 patients

	Variable	MMCD Score
M	Mechanical ventilation anytime during hospital stay^a	
	No	0
	Yes	11
M	Sex	
	Women	0
	Men	1
C	Creatinine (mg/dL) upon hospital presentation	
	< 1.2	0
	1.2–2.0	1
	2.0–3.5	2
	3.5–5.0	4
	≥ 5.0	10
D	Diabetes mellitus	
	No	0
	Yes	1

^a Invasive mechanical ventilation, except in those cases the dialysis preceded mechanical ventilation

is a complex and not fully understood mechanism, probably multifactorial, in which inflammatory mediators are released by ventilated lungs into the systemic circulation [29]. The relationship between mechanical ventilation (MV) and AKI has been widely recognised before the COVID-19 pandemic. Husain-Syed et al. had demonstrated the occurrence of physiological changes triggered by increased intrathoracic pressure secondary to invasive mechanical ventilation that are harmful to the

renal function. These changes can cause reduced renal blood flow, glomerular filtration rate and sodium excretion, with a consequent predisposition to progression to AKI and need for KRT [29]. It is difficult to define the specific role that each mechanism plays in the pathogenesis. They are usually observed simultaneously in critically ill patients, which limits the possibility to develop preventive strategies [30].

In studies published by Chan L et al. (*n*=3993) and Fisher M et al. (*n*=3345) with hospitalised patients with COVID-19 in the USA, male sex was considered an independent predictor of progression to AKI and KRT requirement [31, 32], what is in line with our findings. Male sex has been previously observed to be associated with other adverse outcomes in COVID-19 patients.

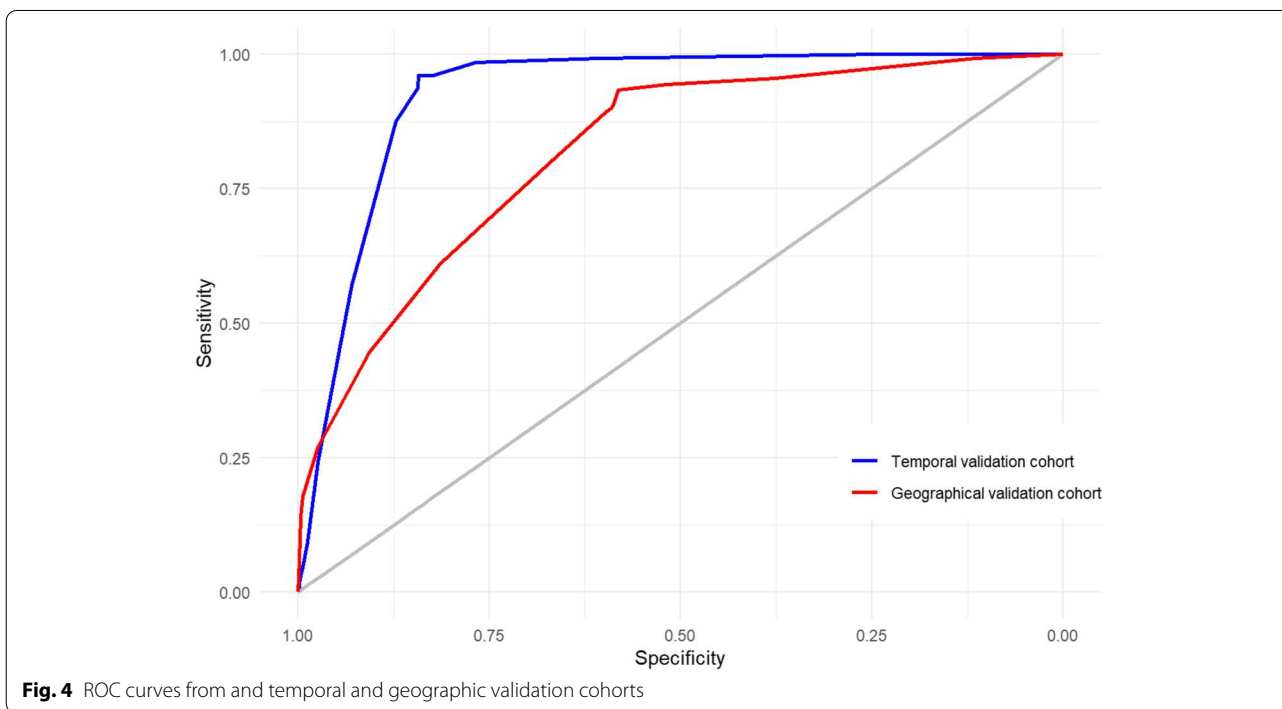
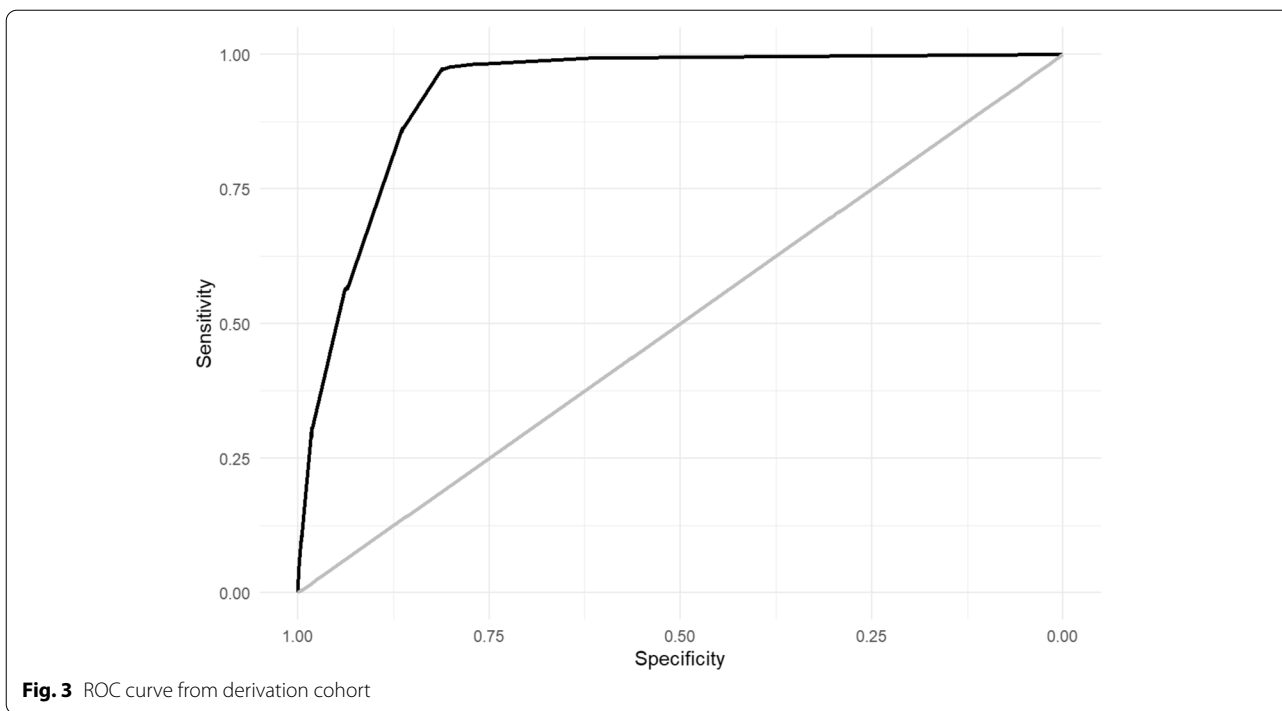
Creatinine levels upon hospital presentation may be evidence of previous chronic kidney disease or an early manifestation of AKI caused by COVID-19 infection. Chronic kidney disease is a global health problem and a silent disease [33]. Several risk classifications included serum creatinine levels in mortality scores in patients admitted to an intensive care unit (APACHE II, SAPS 3, Sequential Organ Failure Assessment Score [SOFA]), demonstrating the importance of creatinine levels as a marker of severity [15, 34, 35]. In the present analysis, creatinine levels were categorised according to the SOFA score [15] to comply with TRIPOD guidelines, which advises not to use a data-driven method, to avoid model overfitting [9]. Our finding is consistent with a recent systematic review and meta-analysis with 22 studies (*n*=17,391), which observed an increased incidence of AKI in COVID-19 patients hospitalised in the USA who had abnormal baseline serum creatinine levels due

Table 3 Predicted probability of dialysis; and dialysis and mortality rates for MMCD score risk groups

Risk group	Predicted probability of dialysis	Derivation cohort			Validation (temporal) cohort		
		Patients	Dialysis cases	Deaths	Patients	Dialysis cases	Deaths
Non-high (0–10)	0–14.9%	2486	10 (0.4%)	41 (1.6%)	1,106	8 (0.7%)	21 (1.9%)
High (11–14)	15–49.9%	880	299 (32.8%)	445 (50.6%)	298	108 (34.8%)	176 (59.1%)
Very high (15–23)	> 50%	50	34 (68%)	40 (80%)	30	12 (40%)	23 (76.7%)
Overall		3416	343 (9.3%)	526 (15.4%)	1434	128 (8.4%)	220 (15.3%)

Table 4 Discrimination and model overall performance in derivation and validation cohorts

Models	Derivation cohort		Temporal validation cohort	
	AUROC (95% CI)	Brier score	AUROC (95% CI)	Brier score
GAM	0.938 (0.926–0.947)	0.053	0.917 (0.893–0.937)	0.057
LASSO	0.929 (0.918–0.938)	0.057	0.929 (0.914–0.943)	0.055
MMCD score	0.929 (0.918–0.939)	0.057	0.927 (0.911–0.941)	0.056



to pre-existing chronic kidney disease [36]. Hansrivijit P et al. in their meta-analysis described abnormal basal serum creatinine levels as predictors of progression to AKI [37]. A meta-analysis with 10,335 patients showed

that severe cases of COVID-19 had higher serum levels of creatinine and BUN. In severe cases, the risk of progression to need for KRT was 12.99-fold higher compared to non-severe cases, and among patients who died,

there was a higher prevalence of AKI, high levels of creatinine and need for KRT [38].

The association between diabetes mellitus and renal dysfunction is well known, in the form of diabetic nephropathy and non-inflammatory glomerular damage [39, 40]. In the present analysis, diabetes proved to be a predictor of risk of progression to AKI and KRT requirement in patients hospitalised with COVID-19, which was in line with a recent meta-analysis (26 studies, $n=5497$) [37].

In Brazil, a country severely hit by the pandemic, there is lack of evidence on the association among AKI, need for KRT, mortality and COVID-19. The scarce existing studies are based in small databases. A study published with 200 ICU patients showed a high incidence of AKI (about 50%) and 17% of patients requiring KRT, with significantly higher mortality in patients with AKI and needing KRT, in contrast to patients without AKI and KRT requirement [23]. In our study, the incidence of AKI and need for KRT in ICU patients were lower (about 16 and 9%, respectively), although with higher in-hospital death in this group, similarly to finds in this article. As shown in Table 3, there was a progressive increase in the mortality rate associated with the increase in the score. Patients classified as non-high risk had a mortality of 1.6% in the derivation cohort and 1.9% in the validation cohort, while patients classified as very high risk had a mortality of 80.0% in the derivation cohort and 76.7% in the temporal validation cohort.

The MMCD model retrieved an AUROC of 0.96, which was classified as an excellent discrimination. An American study ($n=2256$) developed prediction models for mechanical ventilation, KRT and readmission in COVID-19 patients using machine learning techniques. Logistic L1 had the best accuracy, although the discrimination results were inferior than the one observed in the present analysis (0.847 [95% CI, 0.772-0.936]). Additionally, the model uses too many risk predictor variables, hindering its applicability in clinical practice [25].

External validation was performed with a cohort of patients referred to a tertiary hospital, most of which were critically ill, with a high rate of ICU admission, use of mechanical ventilation and need for KRT and mortality. As the accuracy of a prediction model is always high, whether the model is validated on the development cohort used to derive the model only, the assessment of accuracy in those studies may be overoptimistic [9].

The criteria for orotracheal intubation evolved over time. Still, we believe it has not affected our findings. The first wave of COVID-19 pandemic in Brazil was in June 2020, late in relation to Europe, which was affected in March 2020. Therefore, when the country faced its first wave, the knowledge about intubation criteria and

outcomes had already evolved. The fact that the score's high accuracy was not reduced in the temporal validation cohort (cut-off on July 21, 2020) is evidence of no significant influence on the results obtained in the temporal validation sample (AUROC 0.927 CI 95% 0.911–0.941).

Strengths and limitations

Our study used a large patients database to develop a risk score to predict the need for KRT in patients admitted with COVID-19. A major strength of the MMCD score is its simplicity; the use of objective parameters, which may reduce the variability; and easy availability, even in under-resourced settings. Then, the MMCD score may help clinicians to make a prompt and reasonable decision to optimise the management of COVID-19 patients with AKI and potentially reduce mortality. Additionally, its development and validation strictly followed the TRI-POD recommendations [9].

This study has limitations. Indication and timing of initiation of the KRT may differ according to institutional protocols; however, there is a consensus on the criteria on which KRT should be initiated [13]. We did not collect information on patients who did not perform dialysis due to limited resources. Still, this has not affected the accuracy of the score. Additionally, as any other score, MMCD may not be directly generalised to populations from other countries without further validation.

With regard to AKI assessment, it was not possible to use the criterion based on diuresis due to unavailability of this data, as well as the baseline creatinine value to identify AKI due to the lack of data on previous serum creatinine of patients admitted to participating hospitals. Instead, we used the increase of >0.3 mg/dl in creatinine values over 48 h or 1.5-fold increase within 7 days during the hospitalisation, when compared to creatinine at hospital presentation. Therefore, the real incidence of AKI may be underestimated.

Finally, external validation of the MMCD score in other countries should be performed with more recent data on COVID-19 infection, considering the multiple temporal aspects of the pandemic and changes in disease management.

Possible applications

Using predictors available at baseline and within the first hours of the admission, we could objectively predict the probability of KRT of a COVID-19 patient with AKI. With an accurate prediction, it may help to organise resource allocation to patients who are at the highest risk of KRT requirement [25], in addition to selecting patients who may benefit from renal protection strategies, close assessment and follow-up by a nephrologist [41].

Conclusions

In conclusion, we developed and validated a clinical prediction score named MMCD, to predict the need for KRT in COVID-19 patients. This score used a few predictors available at baseline and mechanical ventilation anytime during hospital admission, and retrieved a good accuracy. This could be an inexpensive tool to predict the need for KRT objectively and accurately. Additionally, it may be used to inform clinical decisions and the assignment to the appropriate level of care and treatment for COVID-19 patients with AKI.

Abbreviations

AKI: Acute kidney injury; ARDS: Acute respiratory distress syndrome; AUROC: Area under the receiver operating characteristic; BMI: Body mass index; BPM1: Beats per minute; BPM2: Breaths per minute; BUN: Blood urea nitrogen; CI: Confidence interval; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; COVID-19: Coronavirus disease 19; GAM: Generalised additive models; GBT: Gradient boosted trees; ICU: Intensive care unit; IL-6: Interleukin-6; IQR: Interquartile range; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; KRT: Kidney replacement therapy; LASSO: Least absolute shrinkage and selection operator; MICE: Multiple imputation with chained equations; MMCD: Mechanical ventilation, male, creatinine, diabetes; MV: Mechanical ventilation; pCO₂: Partial pressure of carbon dioxide; PEEP: Positive end-expiratory pressure; PMM: Predictive mean matching; PO₂: Partial pressure of oxygen; PROBAST: Prediction model Risk Of Bias Assessment Tool; REDCap: Research Electronic Data Capture; SBP: Systolic blood pressure; SF ratio: SpO₂/FiO₂ ratio; SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment; TRIPOD: Transparent Reporting of a Multivariable Prediction Model for Individual Prediction or Diagnosis; USA: United States of America.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02503-0>.

Additional file 1: Table S1. TRIPOD checklist for transparent reporting on a multivariable prognostic model.

Additional file 2: Table S2. L1 penalised shrunk coefficients for the MMCD score.

Additional file 3: Figure S1. MMCD score risk for adult patients admitted to hospital with COVID-19 – MMCD score infographics.

Additional file 4: Table S3. Assessment of potential predictors for the model development.

Additional file 5: Figure S2. Calibration slope for the MMCD score.

Figure S3. Combined decision curve for the MMCD score. **Figure S4.** Calibration slope for the MMCD score in geographic validation. **Figure S5.** Combined decision curve for the MMCD score in geographic validation.

Acknowledgements

We would like to thank the hospitals, which are part of this collaboration: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu; Hospital Universitário de Santa Maria; Hospital São João de Deus; Hospital Regional Antônio Dias; Hospital Nossa Senhora da Conceição; Hospital Cristo Redentor; Hospital Risoleta Tolentino Neves; Hospital Júlia Kubitschek; Hospital Santo Antônio; Hospital Santa Rosália; Hospital João XXIII; Hospital UNIMED BH; Hospital Mãe de Deus; Hospital Universitário Canoas; Hospital SOS Córdio; Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco; Hospital das Clínicas da UFMG; Hospital Universitário Ciências Médicas; Hospital São Lucas da PUCRS; Hospital Luxemburgo; Hospital Metropolitan Odilon Behrens; Hospital Moinhos de Vento; Hospital Bruno Born; Hospital Santa Cruz; Hospitais da Rede Mater Dei; Hospital Márcio Cunha; Hospital Eduardo de Menezes; Hospital Tacchini; Hospital Semper and Hospital Metropolitan Doutor Célio de Castro. We also thank all the clinical staff at those hospitals, who cared for the patients, and all students who helped with the data collection.

Authors' contributions

Conception or design of the work: MSM and MCP. Data collection: DP, RLRC, AVS, AOM, ALBAS, AFG, BLF, BMG, CTCAS, CCRC, CAC, CSD, DVS, ERFM, EPAC, FA, FGA, FCA, FB, GGV, GFN, HCN, HD, HRV, HCG, JCA, JMC, JPDM, JMR, KBR, KPMPM, LSMM, LSFC, LCC, LAN, MASC, MAF, MDS, MVRSS, MC, MFG, MACB, MCPBL, MCAN, MFLM, MHGJ, NCSS, NRO, PKZ, PGSA, PLA, PJLM, PDP, RCM, RMM, SCF, SFA, TFO, TCO, TLSS, YCR and MSM. Data analysis and interpretation: MSM, MCP, LEFR, RTS and FAF. Drafting the article: FAF, MSM, MCP, MJRA, TJAS, CSD and DP. Critical revision of the article: all authors. Final approval of the version to be published: all authors. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This study was supported in part by Minas Gerais State Agency for Research and Development (*Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais - FAPEMIG*) [grant number APQ-00208-20] and National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (*Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde – IATS*)/ National Council for Scientific and Technological Development (*Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq*) [grant number 465518/2014-1]. MJRA is also supported by a scholarship from HCFMUSP with funds donated by NUBANK under the #HCCOMVIDA initiative. Furthermore, PDP is supported by a scholarship from National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment (*Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde – IATS*) with funding Coordination of Superior Level Staff Improvement (*Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES*, grant number: 88887.629451/2021000).

Availability of data and materials

Any additional data pertaining to this manuscript are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study was approved by the National Research Ethics Committee (CAAE 30350820.5.1001.0008).

Consent for publication

Informed consent was waived due to the pandemic situation and the study design, based on data collection from medical records only.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests. The sponsors had no role in study design; data collection, management, analysis, and interpretation; writing the manuscript; and deciding to submit it for publication.

Author details

¹Department of Internal Medicine, Medical School, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena, Belo Horizonte 190, Brazil. ²Department of Medicine, Universidade Federal de Lavras, R. Tomas Antonio Gonzaga, 277, Lavras, Brazil. ³Department of Statistics, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Presidente Antônio Carlos, Belo Horizonte 6627, Brazil. ⁴Botucatu Medical School, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Av. Prof. Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n, Botucatu, Brazil. ⁵Institute for Health Technology Assessment (IATS/ CNPq), R. Ramiro Barcelos, Porto Alegre 2359, Brazil. ⁶Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Maria, Av. Roraima, 1000 Santa Maria, Brazil. ⁷Hospital São João de Deus, R. do Cobre, 800 Divinópolis, Brazil. ⁸Hospital Regional Antônio Dias, R. Maj. Gote, 1231 Patos de Minas, Brazil. ⁹Hospital Nossa Senhora da Conceição and Hospital Cristo Redentor, Av. Francisco Trein, 326 Porto Alegre, Brazil. ¹⁰Hospital Risoleta Tolentino Neves, R. das Gabirobas, 01 Belo Horizonte, Brazil. ¹¹Hospital Júlia Kubitschek, R. Dr. Cristiano Rezende, 2745 Belo Horizonte, Brazil. ¹²Hospital Santo Antônio, Praça Dr. Márcio Carvalho Lopes Filho, 501 Curvelo, Brazil. ¹³Hospital Santa Rosália, R. do Cruzeiro, 01 Teófilo Otoni, Brazil. ¹⁴Mucuri Medical School, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, R. Cruzeiro, 01 Teófilo Otoni, Brazil. ¹⁵Hospital João XXIII, Av. Professor Alfredo Balena, 400 Belo Horizonte, Brazil. ¹⁶Department of Pediatrics, Medical School, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena, 190 Belo Horizonte, Brazil. ¹⁷Hospital UNIMED BH, Av. do Contorno, 3097 Belo Horizonte, Brazil. ¹⁸Hospital Mãe de Deus, R. José de Alencar, 286 Porto Alegre, Brazil.

¹⁹Hospital Universitário Canoas, Av. Farroupilha, 8001 Canoas, Brazil. ²⁰Hospital SOS Córdio, Rodovia, SC-401, 121 Florianópolis, Brazil. ²¹Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, Av. Prof. Moraes Rego, 1235 Recife, Brazil. ²²Medical School and University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Avenida Professor Alfredo Balena, Belo Horizonte 190, Brazil. ²³Hospital Universitário Ciências Médicas, R. dos Aimorés, 2896 Belo Horizonte, Brazil. ²⁴Hospital São Lucas da PUCRS, Av. Ipiranga, 6690 Porto Alegre, Brazil. ²⁵Hospital Luxemburgo, R. Gentios, 1350 Belo Horizonte, Brazil. ²⁶Hospital Metropolitan Odilon Behrens, R. Formiga, 50 Belo Horizonte, Brazil. ²⁷Medical School, Universidade Federal de Ouro Preto, R. Diogo de Vasconcelos, 122 Ouro Preto, Brazil. ²⁸Hospital Bruno Born, Av. Benjamin Constant, 881 Lajeado, Brazil. ²⁹Hospital Moinhos de Vento, R. Ramiro Barcelos, 910 Porto Alegre, Brazil. ³⁰Hospital Santa Cruz, R. Fernando Abott, 174 Santa Cruz do Sul, Brazil. ³¹Laboratório de Investigaçao Medica em Envelhecimento (LIM-66), Serviço de Geriatria, Hospital das Clínicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil. ³²Research Institute, Hospital Sirio-Libanes, Sao Paulo, Brazil. ³³Hospitais da Rede Mater Dei, Av. do Contorno, 9000 Belo Horizonte, Brazil. ³⁴Hospital Márcio Cunha, Av. Kiyoshi Tsunawaki, 48 Ipatinga, Brazil. ³⁵Hospital Eduardo de Menezes, R. Dr. Cristiano Rezende, 2213 Belo Horizonte, Brazil. ³⁶Hospital Tacchini, R. Dr. José Mário Monaco, 358 Bento Gonçalves, Brazil. ³⁷Hospital Semper, Alameda Ezequiel Dias, 389 Belo Horizonte, Brazil. ³⁸Hospital Metropolitan Doutor Célio de Castro, R. Dona Luiza, 311 Belo Horizonte, Brazil. ³⁹Universidade Federal de São João del-Rei, R. Sebastião Gonçalves Coelho, 400 Divinópolis, Brazil. ⁴⁰Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, Hospital Israelita Albert Einstein, Sao Paulo, Brazil. ⁴¹Telehealth Center, University Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena, 110 Belo Horizonte, Brazil.

Received: 5 January 2022 Accepted: 28 July 2022

Published online: 02 September 2022

References

- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42.
- Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):738–42.
- Passoni R, Lordani TVA, Peres LAB, Carvalho AR da S. Occurrence of acute kidney injury in adult patients hospitalized with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Nefrologia*. 2022;42(4):404–14.
- Lin L, Wang X, Ren J, Sun Y, Yu R, Li K, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10(11):e042573.
- Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;98(1):209–18.
- Fang Z, Gao C, Cai Y, Lu L, Yu H, Hussain HMJ, et al. A validation study of UCSD-Mayo risk score in predicting hospital-acquired acute kidney injury in COVID-19 patients. *Ren Fail*. 2021;43(1):1115–23.
- Aliberti MJR, Szejf C, Avelino-Silva VI, Suemoto CK, Apolinario D, Dias MB, et al. COVID-19 is not over and age is not enough: using frailty for prognostication in hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(5):1116–27.
- Wolff RF, Moons KGM, Riley RD, Whiting PF, Westwood M, Collins GS, et al. PROBAST: a tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):51.
- Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons K. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. *BMC Med*. 2015;13(1):1.
- Marcolino MS, Ziegelmann PK, Souza-Silva MVR, Nascimento IJB, Oliveira LM, Monteiro LS, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized with COVID-19 in Brazil: results from the Brazilian COVID-19 registry. *Int J Infect Dis*. 2021;107:300–10.
- Ministério da Saúde. Diretrizes Para diagnóstico e tratamento da covid-19; 2020. p. 1–73.
- Kellum JA, Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):204.
- Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NK, Bellomo R, Da Costa B, Dreyfuss D, et al. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2020;383(3):240–51.
- Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys: Wiley; 2004. p. 0–258.
- Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793–800.
- Rufibach K. Use of brier score to assess binary predictions. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(8):938–9.
- See YP, Young BE, Ang LW, Ooi XY, Chan CP, et al. Risk factors for development of acute kidney injury in COVID-19 patients: a retrospective observational cohort study. *Nephron*. 2021;145(3):256–64.
- Diebold M, Schaub S, Landmann E, Steiger J, Dickenmann M. Acute kidney injury in patients with COVID-19: a retrospective cohort study from Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2021;151:w20482.
- Vaid A, Chan L, Chaudhary K, Jaladanki SK, Paranjpe I, et al. Predictive approaches for acute dialysis requirement and death in COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021;16(8):1158–68.
- Flechet M, Güiza F, Schetz M, Wouters P, Vanhorebeek I, et al. AKI predictor, an online prognostic calculator for acute kidney injury in adult critically ill patients: development, validation and comparison to serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Intensive Care Med*. 2021;43(6):764–73.
- Obi Y, Nguyen DV, Zhou H, Soohoo M, Zhang L, et al. Development and validation of prediction scores for early mortality at transition to dialysis. *Mayo Clin Proc*. 2018;93(9):1224–35.
- Wang F, Ran L, Qian C, Hua J, Luo Z, et al. Epidemiology and outcomes of acute kidney injury in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a multicenter retrospective study. *Blood Purif*. 2021;50(4-5):499–505.
- Doher MP, Torres de Carvalho FR, Scherer PF, et al. Acute kidney injury and renal replacement therapy in critically ill COVID-19 patients: risk factors and outcomes - a single-center experience in Brazil. *Blood Purif*. 2021;50(4-5):520–30.
- Lumlertgul N, Pirondini L, Cooney E, Kok W, Gregson J, Camporota L, et al. Acute kidney injury prevalence, progression and long-term outcomes in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):1–11.
- Rodriguez VA, Bhav S, Chen R, et al. Development and validation of prediction models for mechanical ventilation, renal replacement therapy, and readmission in COVID-19 patients. *J Am Med Inform Assoc*. 2021;28:1480–8.
- Yoo E, Percha B, Tomlinson M, Razuk V, Pan S, et al. Development and calibration of a simple mortality risk score for hospitalized COVID-19 adults. *MedRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.08.31.20185363>.
- Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020;98(1):219–27.
- Panitchote A, Mehkri O, Hastings A, Hanane T, Demirjian S, Torbic H, et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):1–10.
- Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C. Lung–kidney cross-talk in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(4):402–14.
- Lombardi R, Nin N, Peñuelas O, Ferreiro A, Rios F, Marin MC, et al. Acute kidney injury in mechanically ventilated patients: the risk factor profile depends on the timing of Aki onset. *Shock*. 2017;48(4):411–7.
- Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(1):151–60.
- 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;31(9):2145–57.
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818–29.
- Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3—from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1345–55.

36. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2020;52(7):345–53.
37. Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Investig Med.* 2020;68(7):1261–70.
38. Ouyang L, Gong Y, Zhu Y, Gong J. Association of acute kidney injury with the severity and mortality of SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021;43:149–57.
39. Koye DN, Shaw JE, Reid CM, Atkins RC, Reutens AT, Magliano DJ. Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies. *Diabet Med.* 2017;34(7):887–901.
40. Patschan D, Müller GA. Acute kidney injury in diabetes mellitus. *Int J Nephrol.* 2016;2016:1–7.
41. Ponce D, Zorzenon CDPF, Santos NYD, Balbi AL. Early nephrology consultation can have an impact on outcome of acute kidney injury patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(10):3202–6.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

