

Perfil clínico e sociodemográfico de pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva com insuficiência renal aguda e coinfeção por toxoplasmose e COVID-19

Clinical and sociodemographic profile of a group of patients admitted to an intensive care unit with acute kidney injury and Toxoplasmosis-COVID-19-Coinfection

Wânia Gonçalves da Silva¹, Jessica Yonara de Souza², Nathasha Kizewsky Brito³, Caroline Beatriz Araújo Constantino⁴, Geovana Batista de Campos⁵, Marina Clare Vinaud⁶, Ana Laura de Sene Amâncio Zara⁷, Ana Maria de Castro⁸

RESUMO

Objetivo: Identificar as características clínicas de pacientes com COVID-19 coinfectados por *Toxoplasma gondii* que apresentaram insuficiência renal aguda (IRA) e foram internados em uma unidade de terapia intensiva (UTI). **Métodos:** Um estudo analítico, quantitativo e transversal realizado em um hospital universitário público no Brasil. O estudo incluiu 314 pacientes internados na UTI, diagnosticados com COVID-19 por RT-PCR ou RT-LAMP e com sorologia positiva para toxoplasmose por ELISA IgM e IgM. **Resultados:** Uma alta soroprevalência de toxoplasmose foi identificada em pacientes com COVID-19 (78,1%). Uma pequena porcentagem dos pacientes hospitalizados já apresentava algum tipo de problema renal antes da internação. Dos pacientes admitidos na UTI que apresentaram IRA, 42,9% desenvolveram a necessidade de terapia de substituição renal. **Discussão:** Nenhum resultado significativo foi associado à insuficiência renal aguda com toxoplasmose em pacientes com COVID-19. Porém, a infecção por SARS-CoV-2, associada à coinfeção por *T. gondii* pode piorar as manifestações clínicas.

Palavras-chave: COVID-19, Insuficiência Renal Aguda, *Toxoplasma gondii*, toxoplasmose.

ABSTRACT

Objective: Identify the clinical characteristics of patients with COVID-19 coinfecting with *Toxoplasma gondii* who presented with acute kidney failure (AKF) and were admitted to an intensive care unit (ICU). **Methods:** An analytical, quantitative, cross-sectional study carried out in a public university hospital in Brazil. The study included 314 patients admitted to the ICU, diagnosed with COVID-19 by RT-PCR or RT-LAMP, and with positive serology for toxoplasmosis by ELISA IgM and IgM. **Results:** A high seroprevalence of toxoplasmosis was identified in patients with COVID-19 (78.1%). A small percentage of hospitalized patients already had some kidney problem before admission. Of the patients admitted to the ICU who presented with AKF, 42.9% developed the need for renal replacement therapy. **Discussion:** No significant results were associated with acute renal failure with toxoplasmosis in patients with COVID-19. But, SARS-CoV-2 associated with coinfection by *T. gondii*, can worsen clinical manifestations.

Keywords: COVID-19, Acute Renal Failure, *Toxoplasma gondii*, toxoplasmosis.

1- Enfermeira pelo Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG), Goiânia, Goiás, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-7498-7686>

waniagonalves@hotmail.com

2- Biomédica, Doutora pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-4068-8615>

3- Biotecnologista pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-6700-3108>

4- Biomédica pela Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil.

<https://orcid.org/0009-0002-8625-0520>

5- Biomédica, doutoranda pela Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-4577-6748>

6- Biomédica, Doutora, professora titular pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-6746-9191>

7- Farmacêutica, Doutora pela Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-7012-9078>

8- Biomédica, Doutora, professora titular pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, Goiás, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-3327-967X>

1. INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma infecção respiratória causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2)¹. Este vírus espalhou-se rapidamente pelo mundo e foi responsável por uma pandemia, desencadeando caos nos sistemas de saúde do Brasil e do mundo².

A infecção por SARS-CoV-2 pode ser assintomática. Quando sintomática, os sintomas clínicos típicos da COVID-19 são: febre, tosse, fadiga, dor de cabeça, náusea, vômito, perda de paladar e olfato, dispneia, mialgia, mal-estar, sonolência, tremor, confusão mental, dor de garganta, dor abdominal e diarreia³. Em casos graves de COVID-19, há uma resposta imunológica exacerbada que pode resultar em síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), que pode evoluir para a morte⁴.

Embora o órgão-alvo da COVID-19 seja o pulmão, outros órgãos podem estar envolvidos na patologia, como o rim. O vírus tem acesso aos rins por meio da corrente sanguínea a partir da circulação pulmonar, causando danos às células renais⁵. A doença renal pode ser causada pela entrada do coronavírus nas células renais por meio de uma via dependente da ACE2⁶⁻⁸.

A toxoplasmose é uma zoonose de prevalência mundial, causada pelo *Toxoplasma gondii*, um protozoário intracelular obrigatório⁹. No Brasil, a soroprevalência de *T. gondii* é uma das mais altas do mundo, chegando a 90%¹⁰⁻¹¹. A infecção por *T. gondii* em indivíduos imunocompetentes é assintomática, autolimitada ou subclínica e pode apresentar um aspecto clínico variável quando sintomática. Em pessoas imunocomprometidas, a infecção por *T. gondii* pode ser fatal, com sintomas como encefalite, pneumonia e coriorretinite¹². Estudos na literatura mostraram que a infecção crônica por *T. gondii* é um fator de risco para insuficiência renal, pois é um agente infeccioso oportunista¹³.

O objetivo deste estudo foi identificar as características clínicas de um grupo de pacientes com COVID-19 coinfetados com *T. gondii* e insuficiência renal aguda, internados em uma unidade de terapia intensiva.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste estudo, foram obedecidos aos preceitos éticos estabelecidos na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, e na Resolução nº 510/2016. O projeto

foi incluído na Plataforma Brasil, aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas-UFG (HC-UFG) com o número de protocolo: 4.451.945. Foi garantida a dignidade e a autonomia dos participantes, reconhecendo sua vulnerabilidade e assegurando sua vontade de contribuir e permanecer, ou não, na pesquisa, por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Trata-se de um estudo transversal analítico, com abordagem quantitativa, realizado em um hospital universitário público de grande porte na cidade de Goiânia, Goiás, Brasil, no período de março a novembro de 2021, para descrever as características clínicas de pacientes coinfectados com COVID-19 e *T. gondii*, internados em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) que evoluíram para insuficiência renal aguda.

Os parâmetros para estimar o tamanho da amostra para toxoplasmose foram baseados no trabalho de Souza (2016), que demonstrou uma taxa de prevalência de 32,2%. Para os parâmetros de estimativa do tamanho da amostra para a COVID-19, foi utilizado o número de hospitalizações no dia da pesquisa. Assim, com base nessa prevalência, o tamanho estimado da amostra para o estudo foi de 308 participantes. Um total de 376 pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva com suspeita de COVID-19, com idade superior a 18 anos, que consentiram em participar do estudo (quando possível) foram incluídos para o recrutamento do estudo. Nos casos em que os pacientes tinham algum tipo de comprometimento neurológico, o consentimento foi dado por de um membro da família ou responsável durante a admissão, ou internação hospitalar. Desses, 30 pacientes foram excluídos por não terem um diagnóstico confirmado de COVID-19 pelos métodos RT-PCR ou RT-LAMP, totalizando 346 pacientes elegíveis com COVID-19.

A coleta de amostras de sangue venoso periférico foi realizada pela equipe técnica do laboratório do hospital do estudo entre 10 de março de 2021 e 10 de novembro de 2021. Foram coletados 5 mL de sangue venoso periférico, em condições assépticas, de todos os pacientes envolvidos no estudo e colocados em tubos de ensaio com gel e ativador de coágulo devidamente identificados. Foi utilizado o ensaio imunoenzimático, ELISA, da marca Bioclin®. Para pesquisa de anticorpos IgG e IgM no soro, conforme as recomendações do fabricante. Os dados epidemiológicos foram obtidos dos prontuários médicos dos pacientes internados nos Arquivos de Informações Médicas e de Saúde - SAMIS/HC/UFG.

Os instrumentos utilizados para a extração de dados foram os registros feitos pela equipe multidisciplinar nos prontuários dos pacientes. Também foram utilizados dados referentes às anotações no livro de registros das sessões de hemodiálise da unidade de terapia intensiva dos pacientes internados no período da pesquisa. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, peso, altura, escolaridade, estado civil, renda pessoal, município de residência, ocupação, comorbidades, uso de álcool, uso de tabaco, uso de drogas ilícitas, medicamentos utilizados e resultados do teste de COVID-19. 19. Outras condições para variáveis de resultado incluem o desenvolvimento de lesão renal aguda (LRA) em pacientes com COVID-19 e a soroprevalência de infecção por *T. gondii*. Os dados foram inseridos na plataforma REDCap (*Research Electronic Data Capture*).

Os dados foram tabulados em planilhas eletrônicas no Microsoft Excel 2016 e posteriormente analisados pelo programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 25.0). Para verificar a associação entre as variáveis do estudo, foram utilizados os seguintes testes: Foram utilizados os testes de qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher. A medida utilizada foi o Odds Ratio (OR) e, para todas as análises estatísticas, foi considerado um nível de significância de 95%, com valores de P menores que 0,05 ($P < 0,05$) considerados significativos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De março a novembro de 2021, foi possível monitorar e coletar dados de 376 pacientes. No entanto, houve exclusões relacionadas à falta de confirmação para COVID-19 e problemas técnicos relacionados a amostras de sangue, amostras hemolisadas ou resultados inconclusivos para toxoplasmose, culminando na análise de 314 pacientes

A análise descritiva dos 314 registros médicos analisados no estudo detectou que um total de 245 (78,1%) eram reagentes para anticorpos IgG (anti-*T. gondii*), 68 (21,6%) não reagentes e 1 (0,3%) indeterminado. Para o resultado do anticorpo IgM, 11 (3,5%) foram reagentes, concomitantemente com IgG, 283 (90,0%) foram não reativos e 20 (6,4%) foram indeterminados. A faixa etária de indivíduos de 20 a 39 anos ($p=0,014$) e 40 a 59 anos ($p=0,027$) apresentou fator de proteção para toxoplasmose em pacientes com COVID-19 (Tabela 1).

Tabela 1 – Características sociodemográficas de um grupo de 314 pacientes com COVID-19 hospitalizados de acordo com o diagnóstico de toxoplasmose, de março a novembro de 2021, em uma unidade de terapia intensiva do Hospital das Clínicas, Goiânia, Goiás, Brasil.

Características sociodemográficas	Pacientes com COVID-19			OR (IC 95%)	p-value
	Total (%)	Reagentes para <i>T. gondii</i> n (%)	Não reagentes para <i>T. gondii</i> n (%)		
Gênero (n=314)					
Feminino	140 (44.6)	104 (74.3)	36 (25.7)	0.65 (0.38 - 1.12)	0.117 ^a
Masculino	174 (55.4)	142 (81.6)	32 (18.4)		
Faixa etária (em anos) (n=314)					
20-39	44 (14.0)	30 (68.2)	14 (31.8)	0.39 (0.18-0.84)	0.014 ^a
40-59	114 (36.3)	84 (73.7)	30 (26.3)	0.51 (0.28-0.93)	0.027 ^a
60+	156 (49.7)	132 (84.6)	24 (15.4)	1	
Estado de residência (n=314)					
Amazonas	1 (0.3)	1 (100.0)	-	-	-
Tocantins	1 (0.3)	-	1 (100.0)	-	-
Rio de Janeiro	1 (0.3)	1 (100.0)	-	-	-
Minas Gerais	1 (0.3)	1 (100.0)	-	-	-
Distrito Federal	1 (0.3)	1 (100.0)	-	-	-
Goiás	309 (98.5)	242 (78.3)	67 (21.7)	-	-
Etnia (n=314)					
Branco	26 (8.3)	17 (65.4)	9 (34.6)	1	
Pardo	278 (88.5)	221 (79.5)	57 (20.5)	2.05 (0.87-4.85)	0.095 ^a
Preto	10 (3.2)	8 (80.0)	2 (20.0)	2.12 (0.37-12.15)	0.671 ^b
Estado civil (n=313)					
Vive sozinho (solteiro, divorciado ou separado)	107 (34.1)	86 (80.4)	21 (19.6)	1.21 (0.68-2.16)	0.516 ^a

Vive com alguém (casado, em união estável ou coabitação)	206 (65.6)	159 (77.2)	47 (22.8)	1	
Não declarado	1(0.3%)	-	-	-	-
Ocupação (n=293)					
Manutenção do lar	67 (22.9)	50 (74.6)	17 (25.4)	-	-
Aposentado	113 (38.6)	91 (80.5)	22 (19.5)	-	-
Empregado/trabalhando	106 (36.2)	84 (79.2)	22 (20.8)	-	-
Recebe benefícios do governo	7 (2.4)	5 (71.4)	2 (28.6)	-	-
Não declarado	21				
Escolaridade (n=313)					
Sem instrução	21 (6.7)	19 (90.5)	2 (9.5)	-	-
Ensino fundamental incompleto/completo	167 (53.4)	134 (80.2)	33 (19.8)	-	-
Ensino médio incompleto/completo	112 (35.8)	85 (75.9)	27 (24.1)	-	-
Ensino superior incompleto/completo	12 (3.8)	6 (50.0)	6 (50.0)	-	-
Pós-graduação	1 (0.3)	1 (100.0)	-	-	-
Não declarado	1				
Renda^c (n=313)					
≤ 2 salários mínimos	162 (51.8)	131 (80.9)	31 (19.1)	1.37 (0.80-2.35)	0.250 ^a
> 2 salários mínimos	151 (48.2)	114 (75.5)	37 (24.5)	1	
Não declarado	1				
Número de habitantes na residência (n=308)					
1	7 (2.3)	5 (71.4)	2 (28.6)	-	
2	63 (20.5)	52 (82.5)	11 (17.5)	-	
3	161 (52.2)	129 (80.1)	32 (19.9)	-	0.346 ^d
≥ 4+	77 (25.0)	55 (71.4)	22 (28.6)	-	
Não declarado	6				
Consumo de bebida alcóolica	26 (8,3)	24 (92.3)	2 (7.7)	3.58 (0.83-	0.070 ^a

(n=314)	15.56)				
Frequência do consumo					
Uma vez por mês ou menos	7 (26.9)	6 (85.7)	1 (14.3)	-	
Duas a quatro vezes por mês	8 (30.8)	7 (87.5)	1 (12.5)	-	
Duas a três vezes por semana	10 (38.5)	10 (100.0)	-	-	0.069 ^a
Quatro ou mais vezes por semana	1 (3.8)	1 (100.0)	-	-	
Tabagismo (n=314)	24 (7,6)	18 (75.0)	6 (25.0)	0.82 (0.31-2.15)	0.686 ^a
Consumo de drogas ilícitas(n=314)	4 (1,3)	4 (100.0)	-	2.58 (0.14-48.60)	0.568 ^b
Tipo de droga ilícita					
Maconha	1 (0.3)	1 (100.0)	-	0.84 (0.03-20.78)	>0.999 ^b
Crack	2 (0.6)	2 (100.0)	-	1.40 (0.07-29.52)	0.953 ^b
Anfetaminas	1 (0.3)	1 (100.0)	-	0.84 (0.03-20.78)	>0.999 ^b

a. Teste de qui-quadrado ($p < 0,05$). b. Teste exato de Fisher ($p < 0,05$). c. Salário mínimo (2021): R\$ 1.212,00. d. Teste qui-quadrado de tendência.

Antes de serem admitidos, a maioria dos pacientes apresentava os seguintes sintomas: dispneia (86,3%), tosse seca (63,4%), febre (63,4%), astenia (29,0%), mialgia (22,0%), cefaleia (20,7%), sendo consideradas as principais características clínicas da infecção pelo SARS-CoV-2. As comorbidades apresentadas pelo grupo estudado estão descritas na tabela 2, destacando que, em 79,9% dos pacientes, há hipertensão arterial sistêmica (HAS), seguida de diabetes mellitus (DM) (77,7%) e obesidade (75,8%), que foram detectadas entre o grupo sororreagente, e também podem estar correlacionadas a um pior prognóstico para os pacientes internados.

Tabela 2 – Características sociodemográficas de um grupo de 314 pacientes com COVID-19 hospitalizados de acordo com o diagnóstico de toxoplasmose, de março a novembro de 2021, em uma unidade de terapia intensiva do Hospital das Clínicas, Goiânia, Goiás, Brasil.

Características clínicas	Pacientes com COVID-19			OR (CI95%)	p-value
	Total (%)	Reagentes para <i>T. gondii</i>	Não reagentes para <i>T. gondii</i>		

	n (%)		n (%)		
Características clínicas antes da hospitalização					
Dispneia	271 (86.3)	211 (77.9)	60 (22.1)	0.80 (0.35-1.83)	0.601 ^a
Tosse seca	199 (63.4)	152 (76.4)	47 (23.6)	0.72 (0.41-1.28)	0.267 ^a
Febre	196 (62.4)	156 (79.6)	40 (20.4)	1.21 (0.70-2.10)	0.489 ^a
Astenia	91 (29.0)	73 (80.2)	18 (19.8)	1.17 (0.64-2.14)	0.606 ^a
Mialgia	69 (22.0)	52 (75.4)	17 (24.6)	0.80 (0.43-1.51)	0.496 ^a
Dor de cabeça	65 (20.7)	47 (72.3)	18 (27.7)	0.66 (0.35-1.23)	0.185 ^a
Coriza	17 (5.4)	12 (70.6)	5 (29.4)	0.65 (0.22-1.90)	0.381 ^c
Dor de garganta	16 (5.1)	11 (68.8)	5 (31.2)	0.59 (0.20-1.76)	0.353 ^c
Dor no peito	16 (5.1)	10 (62.5)	6 (37.5)	0.44 (0.15-1.25)	0.124 ^c
Diarreia	14 (4.5)	12 (85.7)	2 (14.3)	1.69 (0.37-7.75)	0.742 ^c
Anosmia/ageusia	13 (4.1)	11 (84.6)	2 (15.4)	1.54 (0.33-7.14)	0.741 ^c
Mal-estar	6 (1.9)	3 (50.0)	3 (50.0)	0.27 (0.05-1.36)	0.118 ^c
Artralgia	3 (1.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	0.55 (0.05-6.15)	0.520 ^c
Descoloração nos dedos das mãos ou dos pés	2 (0.6)	1 (50.0)	1 (50.0)	0.27 (0.02-4.43)	0.387 ^c
Comorbidades					
Hipertensão arterial sistêmica	154 (49.0)	123 (79.9)	31 (20.1)	1.19 (0.70-2.04)	0.519 ^a
Diabetes mellitus	83 (26.4)	64 (77.1)	19 (22.9)	0.91 (0.50-1.66)	0.750 ^a
Obesidade	62 (19.7)	47 (75.8)	15 (24.2)	0.84 (0.43-1.61)	0.588 ^a
Doença pulmonar obstrutiva crônica	50 (15.9)	43 (86.0)	7 (14.0)	1.85 (0.79-4.31)	0.152 ^a
Cardiopatias	39 (12.4)	33 (84.6)	6 (15.4)	1.60 (0.64-4.00)	0.310 ^a
Neoplasia / câncer	31 (9.9)	27 (87.1)	4 (12.9)	1.97 (0.67-5.85)	0.213 ^a
Doença renal crônica	30 (9.6)	24 (80.0)	6 (20.0)	1.12 (0.44-2.85)	0.817 ^a
Asma	5 (1.6)	4 (80.0)	1 (20.0)	1.11 (0.12-0.07)	>0.999 ^c
HIV/aids	4 (1.3)	4 (100.0)	-	2.54 (0.14-7.79)	0.578 ^c
Imunossupressão	4 (1.3)	2 (50.0)	2 (50.0)	0.27 (0.04-1.96)	0.206 ^c
Insuficiência renal terminal	2 (0.6)	2 (100.0)	-	1.40 (0.07-9.52)	0.953 ^c
Dislipidemia	1 (0.3)	1 (100.0)	-	0.84 (0.03-0.78)	>0.999 ^c

Histórico de transplante de órgãos sólidos	1 (0.3)	-	1 (100.0)	0.09 (0.00-2.27)	0.779 ^c
Doença reumática	1 (0.3)	1 (100.0)	-	0.84 (0.03-0.78)	>0.999 ^c
Doença renal antes da admissão (n=133)	37 (11.8)	27 (73.0)	10 (27.0)	0.72 (0.33-1.56)	0.398 ^a
Nefropatia diabética	2 (0.6)	1 (50.0)	1 (50.0)	0.27 (0.02-4.43)	0.387 ^b
Nefroesclerose hipertensiva	9 (2.9)	7 (77.8)	2 (22.2)	0.97 (0.20-4.76)	>0.999 ^b
Pielonefrite	1 (0.3)	-	1 (100.0)	0.09 (0.00-2.27)	0.779 ^b
Doença renal crônica dialítica	14 (4.5)	10 (71.4)	4 (28.6)	0.68 (0.21-2.23)	0.512 ^b
Doença renal crônica conservadora	8 (2.5)	7 (87.5)	1 (12.5)	1.96 (0.24-6.23)	>0.999 ^b
Doença durante a hospitalização (n=133)					
Sepse	48 (15.3)	41 (85.4)	7 (14.6)	1.74 (0.74-4.08)	0.196 ^a
Problemas respiratórios	1 (0.3)	-	1 (100.0)	0.09 (0.00-2.27)	0.779 ^b
Insuficiência renal aguda	132 (42.0)	106 (80.3)	26 (19.7)	1.22 (0.71-2.12)	0.473 ^a
Choque séptico	78 (24.8)	64 (82.1)	14 (17.9)	1.36 (0.71-2.61)	0.359 ^a
Choque cardiogênico	4 (1.3)	4 (100.0)	-	2.54 (0.14-7.79)	0.578 ^b
Parada cardiopulmonary	30 (9.6)	27 (90.0)	3 (10.0)	2.67 (0.79-9.10)	0.103 ^a
Choque hipovolêmico	1 (0.3)	-	1 (100.0)	0.09 (0.00-2.27)	0.779 ^b
Hipotensão	2 (0.6)	2 (100.0)	-	1.40 (0.07-9.52)	0.953 ^b
Classificação da insuficiência renal aguda (n=133)					
Pré-renal	118 (89.4)	95 (80.5)	23 (19.5)	-	0.540 ^a
Renal	12 (9.1)	10 (83.3)	2 (16.7)	-	
Pós-renal	2 (1.5)	1 (50.0)	1 (50.0)	-	

Evolução da hemodiálise durante a hospitalização (n=314)	133 (42.4)	106 (79.7)	27 (20.3)	1.15 (0.66-1.99)	0.627 ^a
Número de sessões de hemodiálise durante todo o período de hospitalização					
Mediana (IIQ25% - 75%)	5 (3-8)	5 (3-8)	5 (3-12)	-	0.607 ^c
Mínimo-máximo	1 - 34	1 - 28	1- 34	-	-
Tempo de permanência no hospital					
Mediana (IIQ25% - 75%)	13.5 (9 - 2)	13.5 (9 - 2)	15 (8 - 23)	-	0.373 ^c

a. Teste de qui-quadrado ($p < 0,05$). b. Teste Exato de Fisher ($p < 0,05$). c. Teste de Mann-Whitney ($p < 0,05$).

Do total de participantes, 37/314 (11,8%) relataram ter doença renal antes da internação, sendo 14 (4,5%) doença renal crônica dialítica, 9 (2,9%) nefroesclerose hipertensiva, 8 (2,5%) doença renal crônica conservadora e 2 (0,6%) nefropatia diabética. Dessa forma, verificamos que uma pequena porcentagem dos pacientes internados já apresentava algum tipo de problema renal antes da internação e a maioria desenvolveu IRA, com evolução clínica durante os dias de internação.

Dos pacientes internados na UTI, que apresentaram Insuficiência Renal Aguda, 133/314 (42,9%) evoluíram com necessidade de terapia renal substitutiva - hemodiálise, sendo que o número de sessões de hemodiálise durante todo o período de internação foi em média 5, com um mínimo de 1 sessão e um máximo de 34 sessões (Tabela 3). Quanto à classificação da lesão renal aguda, 118/133 (89,4%) apresentaram IRA de etiologia pré-renal, 12 (9,1%) IRA renal e 2 (1,5%) IRA pós-renal. Com relação ao tempo de permanência hospitalar, a mediana foi de 13,5 dias, com um mínimo de 1 dia e um máximo de 137 dias. Nenhuma das características clínicas dos pacientes com COVID-19 estava relacionada à toxoplasmose. As características sociodemográficas dos pacientes com COVID-19 que evoluíram com necessidade de terapia renal substitutiva (n=133), mostraram que 63 (84,0%) eram do sexo masculino, com idade entre 60 anos ou mais 64 (85,3%), a etnia predominante foi a parda 94 (81,0%).

Tabela 3 – Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas de pacientes com COVID-19 internados no Hospital das Clínicas, de acordo com a evolução para hemodiálise. Goiânia. Goiás, Brasil, de março a novembro de 2021.

Características sociodemográficas, comportamentais e clínicas	Evolução para hemodiálise			OR (IC 95%)	p-value
	Total	Sim	Não		
	N (%)	N (%)	N (%)		
Gênero (n 133)					
Feminino	58 (100.0)	43 (74.1)	15 (25.9)	0.94 (0.43-2.04)	0.875
Masculino	75 (43.9)	63 (84.0)	12 (16.0)	1.44 (0.65-3.17)	0.366
Faixa etária (em anos) (n 133)					
18-39	12 (27.3)	9 (75.0)	3 (25.0)	1.57 (0.35-7.01)	0.417 ^b
40-59	46 (41.1)	33 (71.7)	13 (28.3)	0.81 (0.34-1.91)	0.634
60+	75 (48.7)	64 (85.3)	11 (14.7)	1.15 (0.48-2.74)	0.76
Etnia (n 133)					
Branco	12 (46.2)	8 (66.7)	4 (33.3)	1.11 (0.22-5.63)	>0.999 ^b
Pardo	116 (42.3)	94 (81.0)	22 (19.0)	1.17 (0.64-2.13)	0.604
Preto	5 (50.0)	4 (80.0)	1 (20.0)	1 (0.04-22.17)	>0.999
Renda (n 133)					
≤ 2 salários mínimos*	72 (45.0)	57 (79.2)	15 (20.8)	0.78 (0.35-1.73)	0.541
> 2 salários mínimos*	61 (40.9)	49 (80.3)	12 (19.7)	1.12 (0.68-1.84)	0.649
Consumo de bebida alcoólica (n 133)					
Sim	9 (39.1)	8 (88.9)	1 (11.1)	0.19 (0.01-5.35)	>0.999 ^b
Não	124 (43.4)	98 (79.0)	26 (21.0)	1.23 (0.70-2.16)	0.459
Tabagismo (n 133)					
Sim	11 (45.8)	8 (72.7)	3 (27.3)	0.8 (0.12-5.09)	>0.999 ^b
Não	122 (42.8)	98 (80.3)	24 (19.7)	1.19 (0.67-2.14)	0.538
Índice de massa corporal (IMC) (n 133)					
Baixo peso corporal	2 (18.2)	2 (100.0)	-	0.88 (0.03-29.14)	>0.999 ^b

Peso corporal normal	43 (40.2)	35 (81.4)	8 (18.6)	1.01 (0.37-2.72)	0.985
Acima do peso	46 (46.5)	34 (73.9)	12 (26.1)	0.92 (0.37-2.28)	0.859
Obesidade	42 (45.2)	35 (83.3)	7 (16.7)	1.89 (0.68-5.23)	0.216
Gravidez (n 58)					
Sim	2 (50.0)	2 (100.0)	-	1.00 (0.014-73.24)	>0.999 ^b
Não	55 (41.7)	41 (74.5)	14 (25.5)	1.03 (0.46-2.27)	0.946
Não declarado	1				
Doenças renais antes da admissão (n 37)	31 (83.8)	25 (80.6)	6 (19.4)	8.33 (1.23-56.67)	0.035^b

a. Teste de qui-quadrado ($p < 0,05$). b. Teste exato de Fisher ($p < 0,05$).

A maioria 72 (45,0%) relatou apresentar renda inferior a dois salários mínimos, 98 (79,0%) não faziam uso de álcool e 98 (80,3%) não faziam uso de tabaco. O índice de massa corporal ficou entre o peso normal 35 (81,4%) e a obesidade 35 (83,3%). Quanto à gravidez, 41 (74,5%) não estavam grávidas e apenas duas estavam grávidas com necessidade de terapia de substituição renal. A presença de doença renal antes da hospitalização, 25 (80,6%) $p=0,035$, foi considerada fator de risco para complicações da infecção.

Uma alta soroprevalência de toxoplasmose foi identificada no presente estudo em pacientes com COVID-19 (78,1%), dados corroborados por um estudo realizado no Paquistão com 417 pacientes com COVID-19, que mostrou uma prevalência de 64,2%¹⁴. No entanto, a literatura já apresentou resultados conclusivos sobre a toxoplasmose ser um importante fator de risco para a infecção pelo SARS-CoV-2, sugerindo que indivíduos com toxoplasmose têm 1,5 vez mais chances de desenvolver complicações da COVID-19¹⁵.

Os estudos que avaliam a relação entre toxoplasmose e COVID-19 ainda são incipientes, fato que ressalta o caráter pioneiro dessa investigação. No entanto, a literatura disponível já demonstrou que essa relação é mediada por questões socioeconômicas, como o Produto Interno Bruto (PIB) dos países, mostrando a vulnerabilidade social e econômica como um fator determinante para a incidência de doenças¹⁶.

Quanto aos fatores sociodemográficos, a idade inferior a 60 anos foi um fator de proteção para a coinfeção com toxoplasmose e COVID-19, fato já corroborado por outros estudos sobre a COVID-19, sugerindo que os idosos representam um importante grupo de

risco¹⁷. Considerando que, em indivíduos imunocompetentes, a toxoplasmose é assintomática e, conseqüentemente, pouco detectada, os riscos para os pacientes com COVID-19 podem estar associados ao comprometimento imunológico e favorecer o aparecimento de sintomas indicativos de agravamento da doença¹⁸.

Em relação aos sintomas, os poucos estudos disponíveis na literatura mostraram uma correlação positiva entre a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a toxoplasmose positiva em pacientes com COVID-19, bem como uma correlação negativa com o consumo de maconha. Além disso, dor e sensação de pressão no peito, fadiga e febre eram sintomas que os pacientes com a coinfeção tinham maior probabilidade de apresentar^{15,19}. Febre, astenia, mialgia e cefaleia foram os sintomas mais prevalentes em pacientes com toxoplasmose no presente estudo, fato que poderia demonstrar o papel da coinfeção nos sintomas do paciente. Apesar disso, não foram encontradas correlações estatisticamente significativas.

Considerando a alta prevalência de infecção por *T. gondii* na amostra do presente estudo e os riscos associados à IRA resultante da COVID-19²⁰, é natural investigar se há uma associação entre a infecção por toxoplasmose e a ocorrência de sintomas renais. Considerando os efeitos citopáticos provocados pelo SARS-CoV-2 ou a liberação de citocinas resultantes da resposta inflamatória sistêmica que sustentam o quadro de agravamento renal^{21,22}, a hipótese de que a presença de uma coinfeção oportunista esteja associada ao quadro clínico de IRA é viável, dadas as características do agravamento clínico. Em vista disso, foram identificadas maiores frequências de pacientes positivos para toxoplasmose com doenças renais antes da internação, bem como com IRA, um fator sugestivo para a identificação dessas condições como fatores de risco em pacientes com COVID-19. No entanto, não foram identificados resultados estatisticamente significativos que demonstrem uma associação entre essas variáveis, fator que demanda investigação em estudos futuros.

Na pesquisa realizada por Luft (2016)²³, os autores relatam que a IRA é uma síndrome frequentemente secundária a uma lesão que compromete as funções renais. Reconhece-se que os pacientes com COVID-19 têm maior risco de distúrbios renais. A IRA é descrita como uma das complicações mais comuns em pacientes com COVID-19²⁴.

Há cada vez mais evidências de que pacientes gravemente com COVID-19 apresentam níveis elevados de citocinas inflamatórias, especialmente quando internados na UTI²⁵. Dessa forma, os efeitos citopáticos do vírus nas células renais podem causar IRA e danificar o rim em pacientes com infecção por SARS-CoV-2²⁶. Devido às características inflamatórias da doença, os resultados do presente estudo podem sugerir que as alterações no sistema imunológico inato induzidas pela uremia prejudicam a função das células de defesa do corpo, como monócitos, células B e T, prejudicando a imunidade e, portanto, comprometendo a proteção dos rins²⁷. Durvasula (2020)²⁸ descreve que a necessidade de diálise geralmente surge durante a segunda semana de infecção, e afeta 5% dos pacientes de UTI, dados que não concordam com o resultado deste estudo. Alguns autores^{5,25,21} descreveram em seus estudos que a incidência de pacientes que necessitaram de terapia de substituição renal foi de 5%, 14,3% e 66%, respectivamente.

As limitações do presente estudo foram a dificuldade em avaliar as relações de causa e consequência, bem como identificar casos de infecção latente por *T. gondii* que evoluíram durante o curso da COVID-19 e aqueles que foram adquiridos após a infecção pelo SARS-CoV-2. Além disso, não foi realizada patologia renal nos pacientes que morreram, o que impossibilitou a compreensão do efeito direto do vírus SARS-CoV-2 nas complicações renais.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hipótese de que a presença de uma coinfeção oportunista esteja associada ao quadro clínico da IRA é factível, dadas as características da piora clínica. Foram identificadas frequências mais altas de pacientes com toxoplasmose reativa com doenças renais antes da hospitalização, bem como com IRA, um fator sugestivo para identificar essas condições como fatores de risco em pacientes com COVID-19.

Além disso, podemos inferir que os pacientes infectados por *T. gondii* tiveram uma piora significativa de seu quadro clínico, relacionada ao seu pior prognóstico, causando alta letalidade entre os pacientes hospitalizados. Em vista dos resultados encontrados neste estudo, sugerimos que a sorologia para toxoplasmose e outros parasitas oportunistas possam fazer parte do acompanhamento de pacientes, especialmente aqueles internados na UTI, que desenvolvem Insuficiência Renal Aguda. Finalmente, os resultados do presente

estudo mostraram que, nos pacientes do estudo, com COVID-19 e coinfeção por *T. gondii*, a presença de doença renal prévia foi um fator de risco para a evolução do quadro clínico para hemodiálise.

REFERÊNCIAS

- 1 Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, et al., (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine* 382, 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- 2 Radermecker, C., Detrembleur, N., Guiot, J., Cavalier, E., Henket, M., d'Emal, C., et al., (2020). Neutrophil extracellular traps infiltrate the lung airway, interstitial, and vascular compartments in severe COVID-19. *Journal of Experimental Medicine* 217, e20201012. doi: 10.1084/jem.20201012.
- 3 Siracusano, G., Pastori, C. and Lopalco, L. (2020). Humoral Immune Responses in COVID-19 Patients: A Window on the State of the Art. *Frontiers in immunology* 11, 1049. doi: 10.3389/fimmu.2020.01049.
- 4 Moitinho, M. S., Belasco, A. G. da S., Barbosa, D. A. and Fonseca, C. D. da (2020). Acute Kidney Injury by SARS-CoV-2 virus in patients with COVID-19: an integrative review. *Revista Brasileira de Enfermagem* 73, e20200354. doi: 10.1590/0034-7167-2020-0354.
- 5 Hirsch, J. S., Ng, J. H., Ross, D. W., Sharma, P., Shah, H. H., Barnett et al., (2020). Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney International* 98, 209–218. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>.
- 6 Cheng, Y., Luo, R., Wang, K., Zhang, M., Wang, Z., Dong, L., et al., (2020). Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International* 97, 829–838. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
- 7 Perico, L., Benigni, A. and Remuzzi, G. (2020). Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron* 144, 213–221. doi: 10.1159/000507305.
- 8 Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, et al., (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271-280.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.

-
- 9 Amendoeira, M. R. R. and Coura, L. F. C. (2010). Uma breve revisão sobre toxoplasmose na gestação. *Sci Med* 20, 113–9.
- 10 Hill, D. E. and Dubey, J. P. (2018). *Toxoplasma gondii* as a Parasite in Food: Analysis and Control. In *Preharvest Food Safety*, pp. 227–247. doi: <https://doi.org/10.1128/9781555819644.ch12>.
- 11 Cantos, G. A., Prando, M. D., Siqueira, M. V. and Teixeira, R. M. (2000). Toxoplasmose: ocorrência de anticorpos *antiToxoplasma gondii* e diagnóstico. *Revista da Associação Médica Brasileira* 46, 335–341. doi: 10.1590/S0104-42302000000400033.
- 12 Ocak, S., Duran, N., Eskiocak, A. F. and Aytac, H. (2005). Anti-*Toxoplasma gondii* antibodies in hemodialysis patients receiving long-term hemodialysis therapy in Turkey. *Saudi medical journal* 26, 1378–1382.
- 13 Medeiros, A., Fabbri, V., Paisani, L., Endroveit, W. R. and Gazeta, R. E. (2012). Síndrome nefrótica secundária à toxoplasmose. *Perspectivas Médicas* 23, 28–30.
- 14 Halawi, M., Al-Hazmi, A., Aljuaid, A., Allahyani, M., Abdulaziz, O., Alqurni, et al., (2021). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, Rubella, Group A Streptococcus, CMV and HSV-1 in COVID-19 Patients with Vitamin D Deficiency. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS* 24, 1169–1174.
- 15 Flegr, J. (2021). Toxoplasmosis is a risk factor for acquiring SARS-CoV-2 infection and a severe course of COVID-19 in the Czech and Slovak population: a preregistered exploratory internet cross-sectional study. *Parasites & Vectors* 14, 508. doi: 10.1186/s13071-021-05021-9.
- 16 Jankowiak, Ł., Rozsa, L., Tryjanowski, P. and Møller, A. P. (2020). A negative covariation between toxoplasmosis and CoVID-19 with alternative interpretations. *Scientific Reports* 10, 12512. doi: 10.1038/s41598-020-69351-x.
- 17 Borges, G. M. and Crespo, C. D. (2020). Aspectos demográficos e socioeconômicos dos adultos brasileiros e a COVID-19: uma análise dos grupos de risco a partir da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Cadernos de Saúde Pública* 36,. doi: 10.1590/0102-311X00141020.
- 18 Arefkhah, N., Hosseini, S. A., Karimzade, R., Moshfe, A., Hadinia, F., Abbasi Larki, et al., (2019). Seroprevalence and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection among Cancer and Hemodialysis Patients in southwest Iran. *Clinical Epidemiology and Global Health* 7, 596–599. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2019.01.007>.

-
- 19 Roe, K. (2021). The Symptoms and Clinical Manifestations Observed in COVID-19 Patients/Long COVID-19 Symptoms that Parallel *Toxoplasma gondii* Infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 16, 513–516. doi: 10.1007/s11481-021-09997-0.
- 20 Zhang, F. and Liang, Y. (2020). Potential risk of the kidney vulnerable to novel coronavirus 2019 infection. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 318, F1136–F1137. doi: 10.1152/ajprenal.00085.2020.
- 21 Panitchote, A., Mehkri, O., Hastings, A., Hanane, T., Demirjian, S., Torbic et al., (2019). Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care* 9, 74. doi: 10.1186/s13613-019-0552-5.
- 22 Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, et al., (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 395, 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- 23 Luft, J., Boes, A. A., Lazzari, D. D., Nascimento, E. R. P. do, Busana, J. de A. et al., (2016). LESÃO RENAL AGUDA EM UNIDADE DE TRATAMENTO INTENSIVO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DESFECHOS. *Cogitare Enfermagem*; v. 21, n. 2 (2016). doi: 10.5380/ce.v21i2.43822
- 24 Gibertoni, D., Reno, C., Rucci, P., Fantini, M. P., Buscaroli, A., Mosconi, et al., (2021). COVID-19 incidence and mortality in non-dialysis chronic kidney disease patients. *PLOS ONE* 16, e0254525.
- 25 Gabarre, P., Dumas, G., Dupont, T., Darmon, M., Azoulay, E. and Zafrani, L. (2020). Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine* 46, 1339–1348. doi: 10.1007/s00134-020-06153-9.
- 26 Pan, X., Xu, D., Zhang, H., Zhou, W., Wang, L. and Cui, X. (2020). Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Medicine* 46, 1114–1116. doi: 10.1007/s00134-020-06026-1.
- 27 Flythe, J. E., Assimon, M. M., Tugman, M. J., Chang, E. H., Gupta, S., Shah, J., et al., (2021). Characteristics and Outcomes of Individuals With Pre-existing Kidney Disease and COVID-19 Admitted to Intensive Care Units in the United States. *American Journal of Kidney Diseases* 77, 190-203.e1. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.09.003>
- 28 Durvasula, R., Wellington, T., McNamara, E. and Watnick, S. (2020). COVID-19 and Kidney Failure in the Acute Care Setting: Our Experience From Seattle. *American Journal of Kidney Diseases* 76, 4–6. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.04.001.