

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

MÁRCIA FERNANDA ARANTES DE OLIVEIRA

**Características da injúria renal aguda em pacientes infectados
durante o surto de febre amarela na Região Metropolitana de
São Paulo em 2018**

São Paulo
2023

MARCIA FERNANDA ARANTES DE OLIVEIRA

Características da injúria renal aguda em pacientes infectados durante o surto de febre amarela na Região Metropolitana de São Paulo em 2018

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Lúcia da Conceição Andrade

São Paulo
2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Oliveira, Marcia Fernanda Arantes de
Características da injúria renal aguda em
pacientes infectados durante o surto de febre
amarela na Região Metropolitana de São Paulo em
2018 / Marcia Fernanda Arantes de Oliveira. -- São
Paulo, 2022.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Nefrologia.

Orientadora: Lucia da Conceição Andrade.

Descritores: 1.Rim 2.Injúria renal aguda 3.Febre
amarela 4.Hemodiálise 5.Fatores de risco
6.Mortalidade hospitalar

USP/FM/DBD-517/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

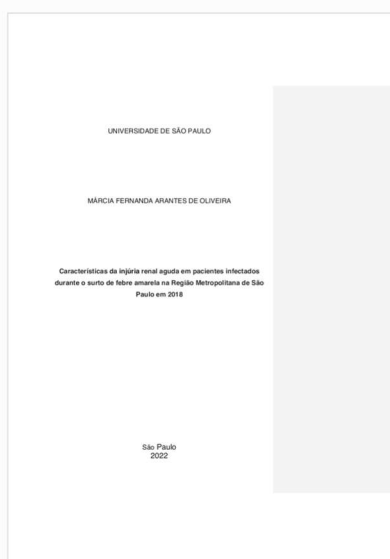


Recibo digital

Esse recibo confirma que o seu documento foi recebido por **Turnitin**. Abaixo você encontrará a informação do recibo referente ao seu envio.

A primeira página do seu documento está exibida abaixo.

Autor do material: Marcia Fernanda Arantes De Oliveira
Título do Trabalho: Autochecagem Turnitin
Título do envio: Febre amarela
Nome do arquivo: pos_Qualificacao_correto.docx
Tamanho de arquivo: 2.27M
Contagem de páginas: 64
Contagem de palavras: 10,060
Contagem de caracteres: 56,015
Data de envio: 25-nov-2022 11:05AM (UTC-0300)
Identificação do Envio: 1961198631



Normatização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Marcos e Márcia, e a minha irmã Luciane pelo amor incondicional, dedicação e apoio ilimitados em todas as fases de vida e educação, sem os quais seria impossível alcançar meus sonhos e objetivos. Agradeço imensamente a vocês por tudo que sou e que um dia serei.

Ao meu filho Arthur, que é por ele que me levanto todos os dias, na certeza de ter uma missão na vida.

Ao meu marido Roberto, pelo companheirismo, amor, paciência, dedicação, admiração e por me incentivar nessa jornada.

Aos meus avós Horácio, Marina, João e Terezinha que sempre foram exemplos pra mim, um agradecimento especial. Fiquem com Deus.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a Dr^a. Lúcia da Conceição Andrade, pela orientação, colaboração e amizade inestimáveis na elaboração desta tese. Sua inteligência e capacidade de produção acadêmica são incríveis. Muito obrigada por ter confiado em mim e pelo suporte desde o início de nossa jornada juntas.

Aos colegas do grupo de Injúria Renal Aguda do HCFMUSP: Dr^a. Camila Eleutério, Dr. Victor Seabra, Dr. Paulo Lins, Dr. Igor Smolentzov, Dr^a. Nádia Guimarães, Dr. José Mauro e Dr^a. Marília Rodovalho pelo companheirismo e contribuições valiosas para este trabalho.

Aos professores titulares da Divisão de Nefrologia do HCFMUSP: Prof^a. Dr^a. Irene Noronha e Prof. Dr. Roberto Zatz, por oferecerem as condições para a realização do trabalho e todo apoio da Pós-graduação.

Aos meus queridos, Josefa Iglesias e Roberto Nicomedes, minha família, obrigada por me acolherem como uma filha. Espero continuar retribuindo todo o amor que vocês têm por mim.

A todos os funcionários e residentes da disciplina de Nefrologia do HCFMUSP por seu incansável trabalho no cuidar dos pacientes.

“Um dia aprendi que sonhos existem para tornar-se realidade. E, desde aquele dia já não durmo pra descansar. Durmo pra sonhar.”

Walt Disney

RESUMO

Oliveira MFA. Características da injúria renal aguda em pacientes infectados durante o surto de febre amarela na Região Metropolitana de São Paulo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Existem poucos estudos sobre injúria renal aguda (IRA) em pacientes com febre amarela (FA). O objetivo deste estudo foi identificar os fatores de risco para IRA e óbito nesses pacientes. Para tanto, foram avaliados 95 pacientes adultos gravemente enfermos com a forma silvestre da FA, confirmada pela reação em cadeia da polimerase (PCR) e/ou sorologia, no Brasil. Os desfechos foram IRA (conforme definido pelos critérios *Kidney Disease Improving Global Outcomes*) e morte intra-hospitalar. Dos 95 pacientes, 73 (76,8%) apresentaram IRA e 59 no total (62,1%) morreram. Setenta pacientes (73,7%) necessitaram de diálise. Ajustando para idade, sexo e SAPS 3 (*Simplified Acute Physiology Score 3*), foi observado que a fração de excreção de sódio elevada e a necessidade de diálise foram fatores de risco independentes para mortalidade hospitalar e que a proteinúria se correlacionou com a mortalidade quando na presença de IRA. Além disso, entre os pacientes gravemente enfermos com FA, a IRA pode ser atribuída principalmente ao choque, à insuficiência hepática, podendo também estar associada aos efeitos diretos do vírus da FA no tecido renal. Estes achados indicam que, em tais pacientes, a incidência de IRA é alta e que a IRA está associada a um aumento significativo da mortalidade. Este estudo fornece informações para melhor compreensão da patogênese da IRA na FA e pode auxiliar na tomada de decisões sobre o cuidado dos pacientes.

Palavras-chave: Rim. Injúria renal aguda. Febre amarela. Hemodiálise. Fatores de risco. Mortalidade hospitalar.

ABSTRACT

Oliveira MFA. Characteristics of acute kidney injury in patients infected during the yellow fever outbreak in the Metropolitan Region of São Paulo [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

There have been few studies investigating acute kidney injury (AKI) in patients with yellow fever (YF). The objective of this study was to identify the risk factors for AKI and death in such patients. To that end, we evaluated 95 consecutive critically ill adult patients with the sylvatic form of YF, as confirmed by reverse transcription-polymerase chain reaction or serology test, in Brazil. The outcome measures were AKI (as defined by Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria) and in-hospital death. Of the 95 patients, 73 (76.8%) had AKI and 59 (62.1%) died from it. Seventy patients (73.7%) required dialysis because of AKI. After adjusting for age, sex, and the Simplified Acute Physiology Score 3, we found that elevated fractional excretion of sodium and requiring dialysis were independent risk factors for in-hospital mortality and that proteinuria correlated with AKI-associated mortality. We also found that, among critically ill patients with YF, AKI is mainly attributable to shock, liver failure, and the effects of YF viruses on kidney tissue. Our findings indicate that, in such patients, the incidence of AKI is high and that AKI is associated with significant mortality, as well as providing useful information to improve understanding of the pathogenesis of AKI in YF and informing decisions regarding the care of the affected patients.

Keywords: Kidney. Acute kidney injury. Yellow fever. Renal dialysis. Risk factors. Hospital mortality.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

ALT	Alanina aminotransferase
APACHE II	<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>
AST	Aspartato aminotransferase
CPK	Creatinofosfoquinase
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CVVHD	Hemodiálise veno venosa contínua
DHL	Lactato desidrogenase
DP	Desvio padrão
FA	Febre amarela
FEK	Fração de excreção de potássio
FENa	Fração de excreção de sódio
FEU	Fração de excreção de ureia
GGT	Gama glutamiltransferase
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
IMC	Índice de massa corporal
IIQ	Intervalo interquartil
INR	Proporção normalizada internacional
INF- γ	Interferon gama
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IL-10	Interleucina 6
IL-1RA	Antagonista do receptor de interleucina 1
IP-10	Proteína 10 induzida por interferon gama
IRA	Injúria renal aguda
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
MARS	<i>Molecular Adsorbent Recirculating System</i>
MCP-1	Proteína quimiotática de macrófago
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MELD	<i>Model for End-Stage Liver Disease score</i>
OR	Odds Ratio
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>

PNM	Primatas não humanos
SAPS3	<i>Simplified Acute Physiology Score 3</i>
Screat	Creatinina sérica
SLED	<i>Sustained Low Efficiency Dialysis</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment score</i>
SPSS	<i>Statistical Packages for the Social Sciences</i>
TNF- α	Fator de necrose tumoral α
TRS	Terapia Renal Substitutiva
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VFA	Vírus da Febre Amarela

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Série histórica do número de casos humanos confirmados para Febre Amarela e a letalidade, segundo o ano de início dos sintomas, Brasil, de 1980 a junho de 2018.....	17
Figura 2 -	Distribuição dos casos de Febre Amarela autóctones segundo o município de infecção. Estado de São Paulo, 2017-2018.....	18
Figura 3 -	Regiões endêmicas de febre amarela (destacadas em vermelho), com base em pesquisas sorológicas, estudos de campo e relatórios anteriores de doenças humanas.....	19
Figura 4 -	Ciclo Silvestre e Urbano da Febre Amarela no Brasil.....	20
Figura 5 -	Patofisiologia da IRA associada à Febre Amarela.....	22
Figura 6 -	Fluxo para pacientes com suspeita de Febre Amarela.....	29
Figura 7 -	Fluxograma pacientes com Febre Amarela internados no HCFMUSP.....	42
Figura 8 -	Curva de Kaplan Meyer de sobrevivência dos pacientes com Febre Amarela e injúria renal aguda em diálise: sobreviventes <i>versus</i> não sobreviventes.....	47
Figura 9 -	Diagrama mortalidade entre pacientes com Febre Amarela de acordo com estágio do KDIGO e proteinúria.....	48
Figura 10 -	Fluxograma dos pacientes com IRA e necessidade de hemodiálise.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Exames laboratoriais coletados e valores de referência.....	32
Tabela 2 - Classificação KDIGO para Injúria Renal Aguda.....	33
Tabela 3 - Sintomas iniciais entre sobreviventes <i>versus</i> não sobreviventes..	38
Tabela 4 - Características clínicas e bioquímicas de pacientes com febre amarela, internados em unidade de terapia intensiva: sobreviventes <i>versus</i> não sobreviventes.....	39
Tabela 5 - Correlação entre Terapia Renal Substitutiva e mortalidade intra-hospitalar, ajustada para SAPS 3, sexo masculino e idade.....	41
Tabela 6 - Correlação entre fração de excreção de sódio e mortalidade intra-hospitalar, ajustada para SAPS 3, sexo masculino e idade..	41
Tabela 7 - Características clínicas e bioquímicas dos pacientes com febre amarela com ou sem IRA internados na UTI.....	44
Tabela 8 - Características clínicas e bioquímicas de pacientes com injúria renal aguda secundária à Febre Amarela em hemodiálise na unidade de terapia intensiva (n = 70): sobreviventes <i>versus</i> não sobreviventes.....	46

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
1.1 Epidemiologia	17
1.1.1 Reemergência no Brasil	18
1.2 Etiologia	19
1.3 Quadro clínico	21
1.3.1 Acometimento renal.....	21
2. JUSTIFICATIVA	25
3. OBJETIVOS	27
4. PACIENTES E MÉTODOS	29
4.1 Critérios de inclusão.....	29
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
6. RESULTADOS	38
6.1 Características da IRA	42
6.2 Mortalidade associada à IRA	46
6.3 Características da Hemodiálise	49
6.4 Recuperação da função renal	50
7. DISCUSSÃO	53
8. CONCLUSÕES	58
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
APÊNDICES.....	64

INTRODUÇÃO

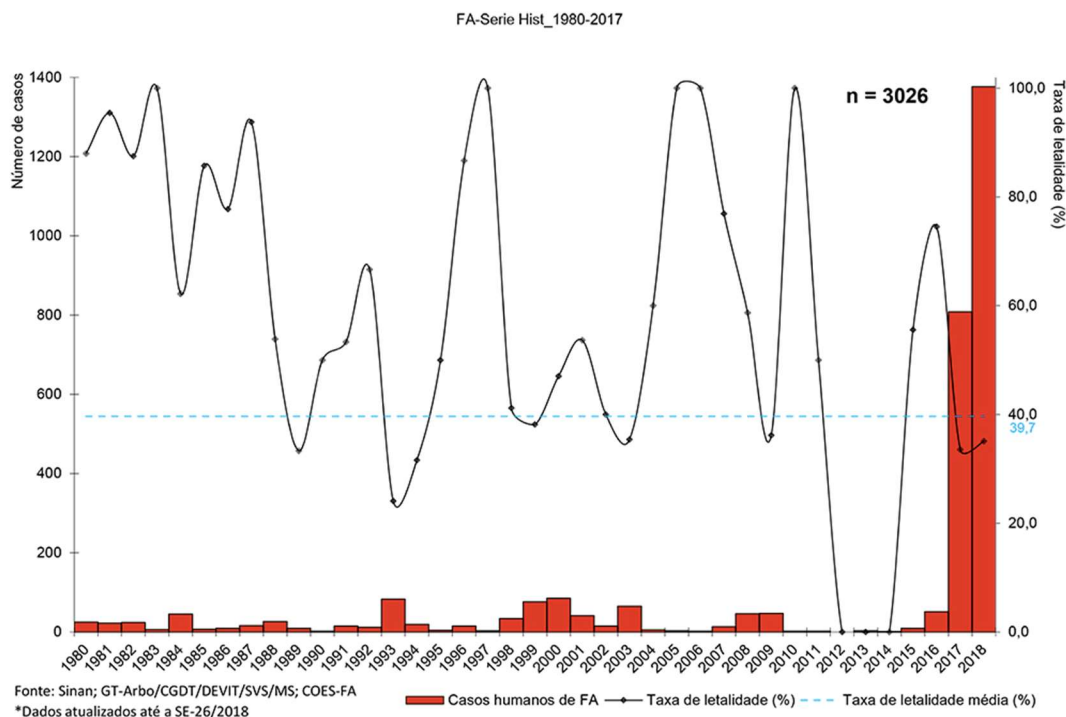
1. INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

A Febre Amarela (FA) é uma doença infecciosa não contagiosa de grande importância para saúde pública mundial devido ao seu alto potencial de causar epidemias. É responsável por 29.000-60.000 mortes anualmente na América do Sul e África apesar da existência de uma vacina eficaz desde 1937. Estima-se que mais de 400 milhões de pessoas não vacinadas vivem em áreas de risco de infecção.^{2,3}

A letalidade global varia entre 5% e 10%, percentual elevado quando comparado a outras viroses como a dengue.⁴ A apresentação grave da doença (20% do total de casos) pode evoluir para síndrome íctero-hemorrágica e hepato-renal, apresentando letalidade entre 40% e 60%⁴. A Figura 1 mostra uma série histórica de casos confirmados de FA no Brasil e a sua letalidade⁵.

Figura 1 - Série histórica do número de casos humanos confirmados para Febre Amarela e a letalidade, segundo o ano de início dos sintomas, Brasil, de 1980 a junho de 2018



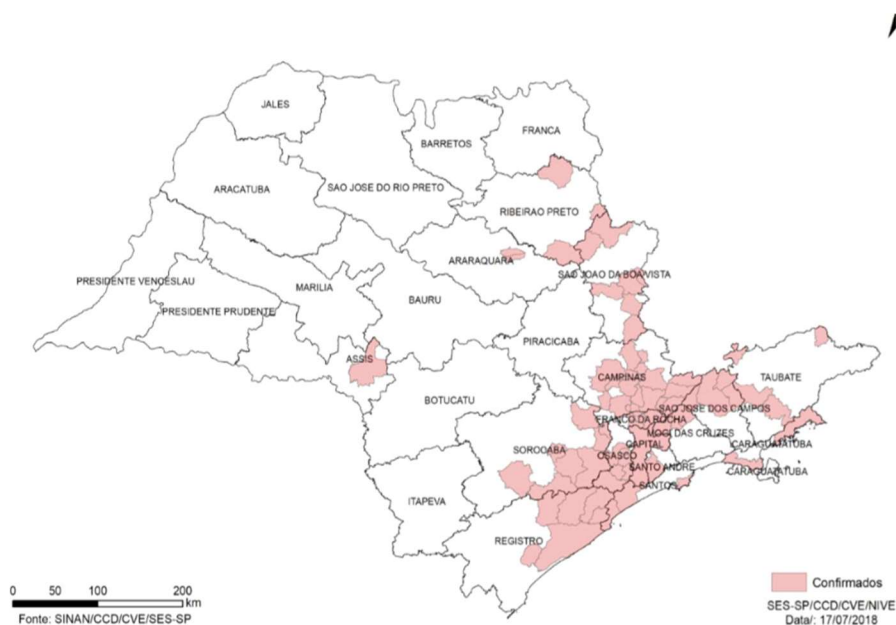
Fonte: Vasconcelos (2003, p. 275-293).

1.1.1 Reemergência no Brasil

Periodicamente, a FA silvestre reemerge no Brasil produzindo surtos de magnitude e extensão variáveis. No período de monitoramento 2014/2015, a reemergência do vírus da Febre Amarela (VFA) foi registrada além dos limites da área considerada endêmica (Região Amazônica). Em 2017/2018, ocorreu um dos eventos mais importantes da história da FA no Brasil, a dispersão do vírus alcançou a costa leste brasileira (bioma da Mata Atlântica), que abriga uma ampla diversidade de primatas não humanos e de potenciais vetores silvestres, onde o vírus não era registrado há décadas, atingindo a população suscetível⁵.

De acordo com o boletim epidemiológico do Estado de São Paulo em janeiro de 2017 foram reportados 1.470 casos suspeitos de FA, sendo 572 (38,8%) casos confirmados, com 513 (89,8%) casos autóctones e 54 (9,4%) importados. Dos 513 casos autóctones, 192 (37,4%) evoluíram para óbito, com letalidade de 37,4%, sendo a maioria homens (81,5%) com mediana de idade de 43 anos⁶. Na Figura 2 tem-se a distribuição de casos confirmados de FA no Estado de São Paulo em julho de 2018⁶. Em junho de 2020, apenas 18 casos foram confirmados no Brasil (dezembro 2019 a junho 2020)⁷.

Figura 2 - Distribuição dos casos de Febre Amarela autóctones segundo o município de infecção. Estado de São Paulo, 2017-2018

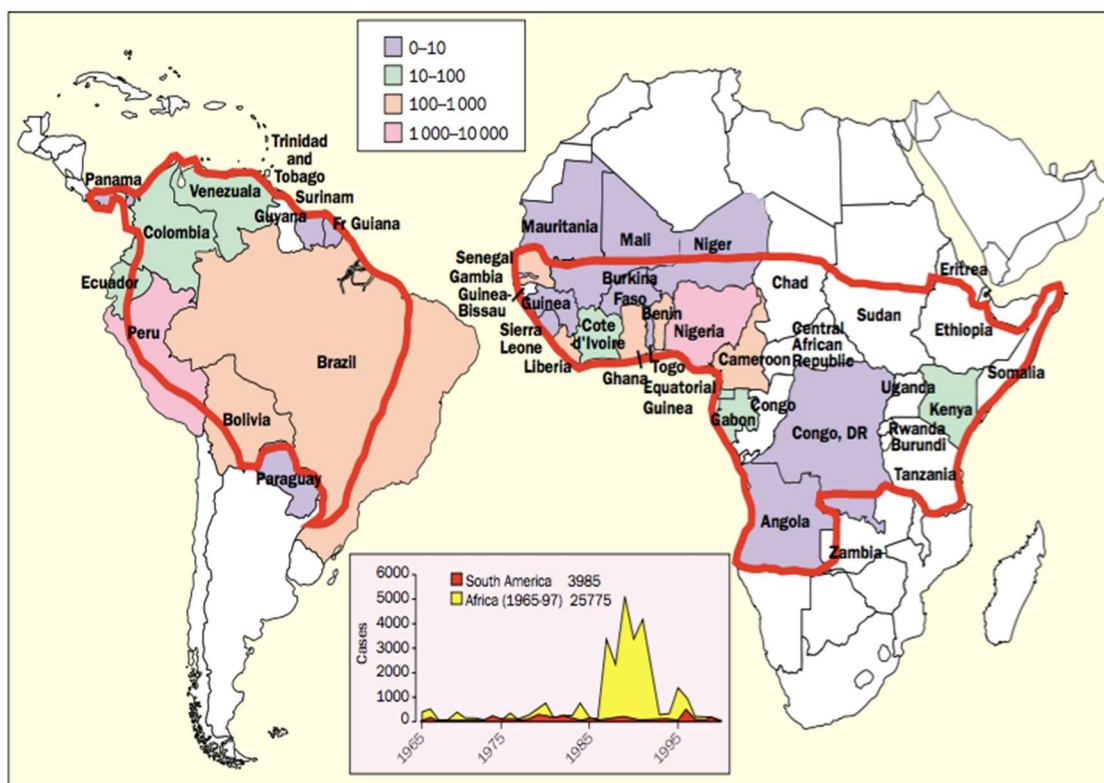


Fonte: SINAN/CDD/CVE/SES-SP.

1.2 Etiologia

É uma arbovirose causada pelo vírus da FA, do gênero *Flavivirus*, da família *Flaviviridae* (do latim *flavus* = amarelo). Ele pertence ao mesmo gênero e família de outros vírus responsáveis por doença no homem, entre os quais o Dengue, o *West Nile*, o Rocio e a encefalite de St. Louis. É endêmica em regiões tropicais da África e da América do Sul, conforme demonstrado na Figura 3; vale lembrar que esta Figura é prévia ao surto de 2017/2018 na região sudeste do Brasil⁸. Apresenta-se sob a forma de surtos com intervalos de 5 a 7 anos, alternados por períodos com menor número de registros⁹.

Figura 3 - Regiões endêmicas de Febre Amarela (destacadas em vermelho), com base em pesquisas sorológicas, estudos de campo e relatórios anteriores de doenças humanas



Fonte: Monath (2001).

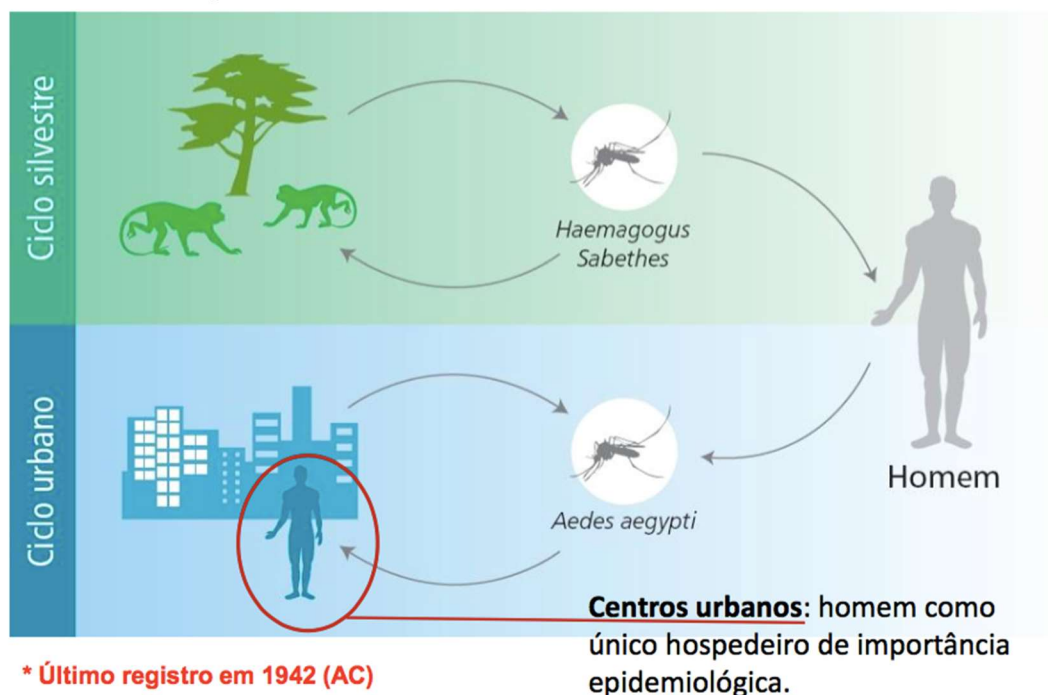
A transmissão ao homem se faz através da picada de mosquitos hematófagos dos gêneros *Aedes* na África e *Haemagogus* e *Sabethes* na América. A maioria dos casos relatados são em homens, não vacinados, que habitam a área rural ou que se expõem em áreas de mata e situações de riscos devido às suas atividades laborais

(lenhadores, seringueiros, vaqueiros, garimpeiros, caçadores, ribeirinhos, praticantes de eco turismo, entre outros)¹⁰. Após o surto de FA na região sudeste em 2017, a área de cobertura vacinal foi ampliada⁹.

O ciclo silvestre, reconhecido na década de 1930 no Espírito Santo, ocorre entre primatas não humanos (PNH) e mosquitos que vivem nas copas das árvores e que ocasionalmente infectam humanos (Figura 4). Embora estudos anteriores tenham confirmado que o VFA está circulando em cinco famílias neotropicais de PNH (*Aotidae*, *Atelidae*, *Callitrichidae*, *Pitheciidae* e *Cebidae*), até agora os estudos dos genomas de PNH demonstraram que o VFA, responsável pelo surto de 2017, foi recuperado apenas de macacos da espécie *Alouatta spp* (família *Cebidae*)¹¹.

É importante ressaltar que toda esta expansão da circulação do vírus está associada à ocorrência do ciclo silvestre da doença, não havendo nenhum indício da sua urbanização. No ciclo urbano o homem é o único hospedeiro e o mosquito *Aedes Aegypti* é o principal vetor associado e o que mais preocupa, já que no Brasil também está relacionado à transmissão da Dengue, da Zika e da Chikungunya; o último relato de FA urbana no Brasil foi registrado no Acre em 1942¹⁰.

Figura 4 - Ciclo Silvestre e Urbano da Febre Amarela no Brasil



1.3 Quadro clínico

O quadro clínico tem uma apresentação ampla, desde a forma assintomática até a grave/maligna. Estima-se que 10% dos casos evoluam para a forma grave. O período de incubação varia de 3-6 dias.

Quadro leve: A sintomatologia não é característica e se confunde com muitas doenças virais. Em geral, apresentam febre acompanhada de cefaleia discreta e astenia por até 48h.

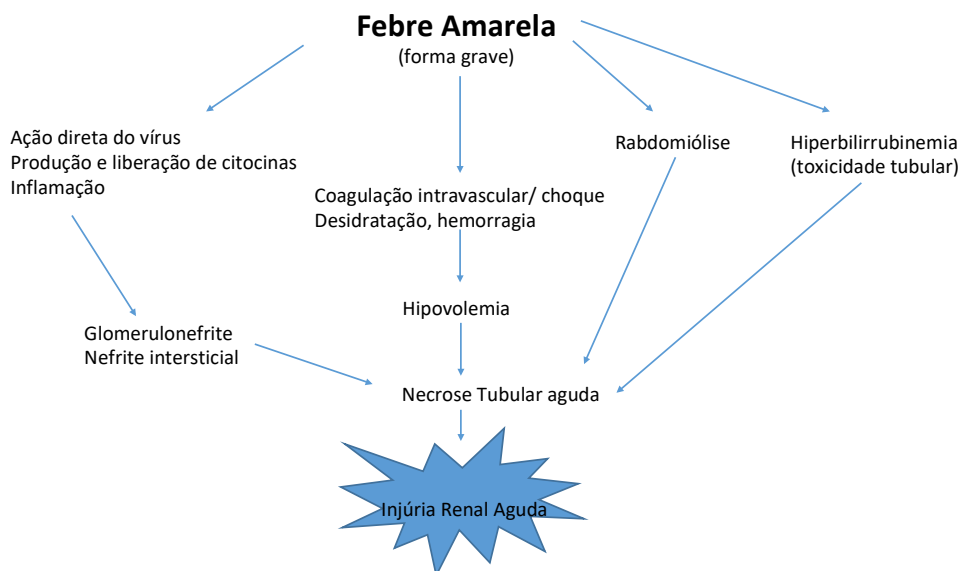
Quadro moderado: Além da febre, apresentam cefaleia holocraniana, náuseas, artralgia e mialgia. Os sintomas podem durar até 72h com resolução completa do quadro.

Quadro grave/maligno: Os sintomas estão relacionados à insuficiência hepática e renal, com icterícia, hematêmese e oligúria. Podem apresentar duas fases da doença com um período de remissão entre as mesmas. A primeira fase corresponde à fase infecciosa onde há febre, prostração, mialgia e náuseas com duração de aproximadamente 2-3 dias. Após um período de remissão de 12-48 horas, os sintomas se intensificam e evoluem para uma fase de intoxicação onde os sintomas estão relacionados à insuficiência hepática e renal, com icterícia, hematêmese e oligúria^{4,10,12,13}.

1.3.1 Acometimento renal

A injúria renal aguda (IRA) é comum nos casos graves incluindo uremia, proteinúria e oligo-anúria¹⁴. Níveis plasmáticos de ureia > 100mg/dL estão associados à alta mortalidade¹⁵. A IRA instala-se entre 5-7 dias do início dos sintomas nos casos graves, mas em pacientes africanos a IRA é observada mais cedo e mesmo na ausência de icterícia ou alterações hepáticas, esse grupo apresenta maior mortalidade¹⁶. As informações sobre frequência da IRA, fatores de risco e etiopatogenia são escassas; possíveis mecanismos como isquemia renal coagulação intravascular disseminada, choque, nefrotoxicidade da bilirrubina, liberação de citocinas e ação direta do vírus nos rins podem estar envolvidos¹⁷ (Figura 5).

Figura 5 - Patofisiologia da IRA associada à Febre Amarela



Fonte: Modificado de Lopes RL et.al.¹⁸

A presença do antígeno viral em células tubulares de casos humanos fatais foi demonstrada por De Brito et al. em 1992¹⁹. Achados de histologia renal (necrópsia) foram compatíveis com necrose tubular aguda, degeneração eosinofílica do epitélio tubular e ausência de células inflamatórias¹⁶. A albuminúria presente em 90% dos pacientes pode ser devido à lesão glomerular, conforme observado em modelo animal e relatado no artigo de Giuseppe Barbareschi em 1957, mas pouca atenção tem sido dada a essa alteração²⁰⁻²¹.

Por se tratar de uma febre hemorrágica, similar ao Ebola e à Dengue hemorrágica, a cascata de citocinas pode estar relacionada ao dano endotelial observado nos pacientes em estágio final. Níveis plasmáticos elevados de Interleucina 6 (IL-6), Proteína quimiotática de neutrófilos (MCP-1), Proteína 10 induzida por interferon gama (IP-10), Fator de necrose tumoral α (TNF- α) e Antagonista do receptor de interleucina 1 (IL-1RA) estavam significativamente mais altos nos casos fatais de FA quando comparados aos sobreviventes²²⁻²⁴.

Em um modelo animal de hamster com FA viscerotrópica, durante a replicação viral nos tecidos, foi observada uma redução significativa de citocinas inflamatórias (IFN- γ , IL-2 e TNF- α) no fígado, mas com elevação das mesmas no baço, coração e rins. Em relação às citocinas regulatórias, a IL-10 estava elevada

nos estágios inicial e médio da infecção, mas TGF- β apresentou-se reduzido no fígado, baço e coração, mas elevado nos rins durante todo o período de infecção. Esses achados sugerem que a resposta imune inata inicialmente sofre diminuição do estímulo em favor do vírus e nos últimos estágios da doença mecanismos imunológicos contribuem para óbito²⁵.

Pouca coisa se sabe entre o VFA e a resposta imune humana. Quaresma et al., nos últimos anos, têm estudado a resposta imune e a patogênese da doença principalmente no fígado de casos fatais de FA, sendo a apoptose o principal mecanismo de morte celular. Além disso, algumas células expressaram TNF- α e IFN- γ , mas uma quantidade maior de células expressaram TNF- β , sugerindo assim, tanto resposta imune por linfócito T auxiliar 1 quanto por linfócito T auxiliar 3²⁶⁻³⁰.

Muitos estudos descrevem manifestações clínicas e alterações histológicas hepáticas, entretanto há pouca informação sobre as alterações renais de pacientes com FA, tanto do ponto de vista clínico-laboratorial quanto histológico.

JUSTIFICATIVA

2. JUSTIFICATIVA

Promover um melhor entendimento dos aspectos fisiopatológicos envolvidos na gênese da IRA e com isso possibilitar um tratamento otimizado para esta doença que se apresenta com tão alta letalidade.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

- 3.1 Avaliar fatores clínicos e laboratoriais associados à IRA em pacientes internados em UTI com FA grave e maligna.
- 3.2 Avaliar as características dos métodos dialíticos realizados em pacientes internados em UTI com FA grave e maligna que evoluíram com necessidade de terapia renal substitutiva.
- 3.3 Avaliação da função renal a longo prazo.

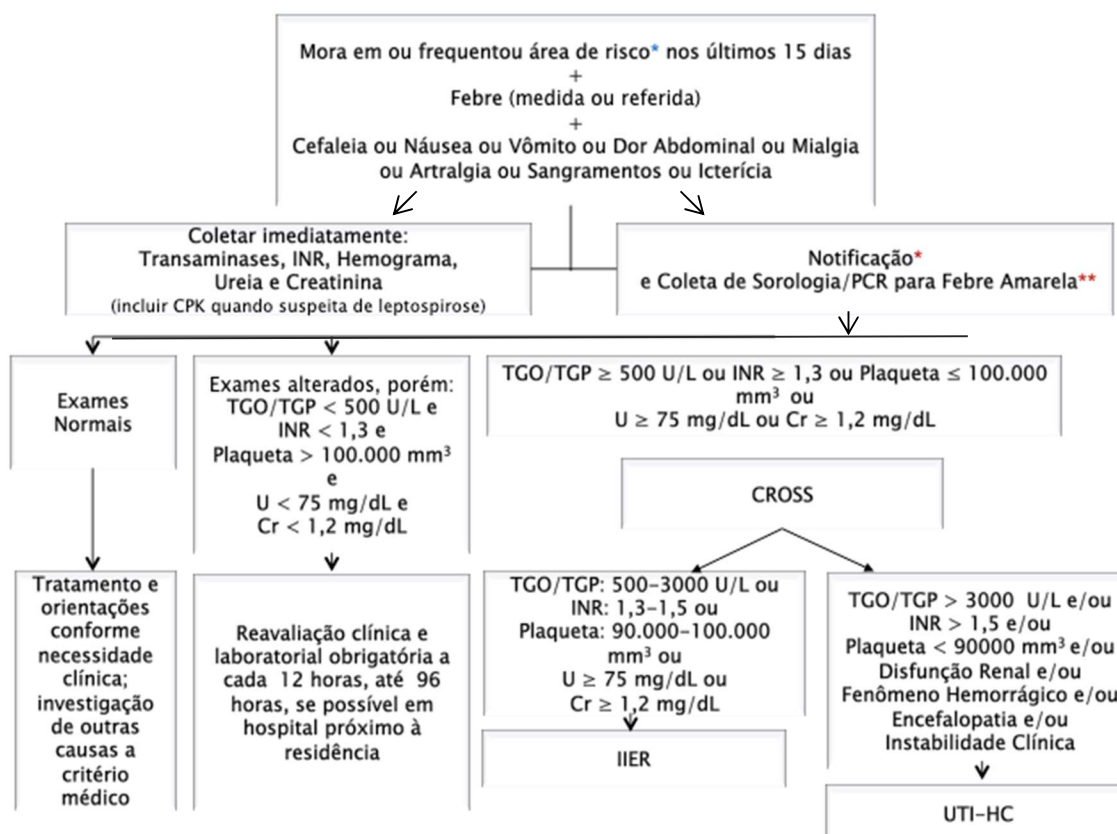
PACIENTES E MÉTODOS

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos os pacientes admitidos com o diagnóstico de FA grave de acordo com os critérios preestabelecidos para internação no Hospital das Clínicas da Universidade São Paulo entre dezembro de 2017 e abril de 2018. Os pedidos de transferência para o HCFMUSP eram solicitados via Central de Regulação de Ofertas e Serviços de Saúde (CROSS) de acordo com os seguintes critérios: (Figura 6)

Figura 6 - Fluxo para pacientes com suspeita de Febre Amarela



Fonte: Comitê de Crise de Febre Amarela (2018)

Após a chegada no HCFMUSP os pacientes foram realocados na enfermaria da disciplina de Moléstias Infecto-contagiosas ou nas UTIs (Moléstias Infecto-contagiosas ou Transplante hepático) de acordo com gravidade da doença, baseada em sinais e sintomas de falência hepática e exames laboratoriais.

Para internação na Enfermaria da disciplina de Moléstias Infecto-contagiosas:

- AST ou ALT entre 500 U/L - 3000 U/L ou
- INR entre 1,2 -1,5 ou
- Plaquetas entre 90 mil/mm³ – 150 mil/mm³
- Creatinina entre 1,2 mg/dL -1,5 mg/dL

Para internação na UTI Moléstias Infecto-contagiosas:

- AST ou ALT > 3000 ou
- INR > 1,5 ou
- Plaquetas < 90 mil/mm³ ou
- Creatinina >1,5 mg/dL

Para Internação na Unidade de Terapia Intensiva – Transplante hepático:

- INR > 2,5
- Transaminases > 5000 U/L
- FV <30%
- Amônia > 70 µmol/L
- Encefalopatia grau II
- Plaquetopenia < 50 mil/mm³

Após a admissão, a infecção pelo VFA foi confirmada pela reação em cadeia da polimerase e ou sorologia em amostras de sangue. O diagnóstico de IRA, conforme definido na diretriz de prática clínica, *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), foi baseado exclusivamente em um aumento da creatinina sérica (SCreat) desde o início até 72 horas após a admissão na UTI. O débito urinário foi quantificado no primeiro dia de diálise.

Para reduzir atrasos no manejo e melhorar a eficácia do tratamento, a avaliação da nefrologia era solicitada quando creatinina $\geq 1,2$ mg/dL, e a indicação de hemodiálise era realizada por critérios estabelecidos pelo Grupo de Agudos da Divisão de Nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP durante a epidemia:

- Creatinina > 2,0 mg/dL ou diurese < 0,5 mL/Kg/h em 8h e com pelo menos um dos seguintes parâmetros:
 - Uso de droga vasoativa
 - Ventilação mecânica ou ventilação não invasiva com FiO₂ > 40%
 - Encefalopatia grau II
 - Sinais de sangramento ou congestão pulmonar
 - Amônia >100 µmol/L
 - Bicarbonato < 15 mmol/L

A escolha entre diálise de baixa eficiência sustentada (SLED) e hemodiálise venovenosa contínua (CVVHD) como modalidade inicial de terapia renal substitutiva (TRS) era baseada no perfil clínico do paciente com atenção especial ao estado hemodinâmico, presença de encefalopatia e de acidose metabólica grave. A recuperação completa da função renal era definida quando SCreat pós-alta era menor ou igual a 10% da maior creatinina de base. Se não houvesse SCreat de base confiável no registro, utilizamos a menor SCreat obtida durante a hospitalização ou estimamos a SCreat de base utilizando a fórmula de Modificação da Dieta na Doença Renal (MDRD) com uma taxa de filtração glomerular presumida de 75 mL/min por 1,73 m² para todos os pacientes. A SCreat foi usada para diagnosticar e estadiar a IRA com base nos critérios estabelecidos pelo KDIGO. Também avaliamos SCreat em 3, 6, 9 e 12 meses após a alta hospitalar. Todas as sessões de diálise foram analisadas em termos do método de TRS (CVVHD ou SLED), local de inserção do cateter, duração, concentração de eletrólitos e volume removido. Também calculamos o *Simplified Acute Physiology Score 3* (SAPS 3), como um preditor de mortalidade intra-hospitalar, bem como o escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), o escore *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) e o escore *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE II).

O protocolo do estudo (Parecer: 3.401.962, CAAE: 13380619.2.0000.0068) foi aprovado pelo conselho de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP (CAPPesq). Devido ao caráter observacional (não intervencionista), com coleta retrospectiva de dados a partir do prontuário eletrônico, com garantia de sigilo, a exigência de consentimento informado foi dispensada. Todas as análises foram

baseadas nos testes laboratoriais realizados na admissão ou nas primeiras 48 horas após a admissão (por exemplo, fração de excreção de sódio).

Os exames coletados e os valores de referência estão a seguir: (Tabela 1)

Tabela 1 - Exames laboratoriais coletados e valores de referência

Exames	Valores de Referência
Albumina (g/dL)	3,4 a 4,8
Amilase (U/L)	28 a 100
Lipase (U/L)	13 a 60
Amônia ($\mu\text{mol/L}$)	11 a 32
Bilirrubina (mg/dL)	0,20 a 1,00
INR	0,95 a 1,20
Fibrinogênio (mg/dL)	150 a 400
Fator V (%)	70 a 150
D dímero (ng/mL)	< 500
GGT (U/L)	8 a 61
AST (U/L)	< 37
ALT (U/L)	< 41
Lactato (mg/dL)	4,5 a 14,4
DHL (U/L)	135 a 225
CPK (U/L)	< 190
Sódio (mEq/L)	135 a 145
Potássio (mEq/L)	3,5 a 5,0
Creatinina (mg/dL)	0,70 a 1,20
Uréia (mg/dL)	10 a 50
pH	7,35 – 7,45
Bicarbonato (mEq/L)	21 – 28
Cálcio iônico (mg/dL)	4,48 a 5,28
Fósforo (mg/dL)	2,5 a 4,5
Cloro (mEq/L)	98 a 197
Hemoglobina (g/dL)	13,0 - 18,0
Leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4,00 – 11,00
Plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	140 – 450
PCR (mg/L)	< 5,0

Fonte: HCMED (Laboratório do complexo HCFMUSP).

Tabela 2 - Classificação KDIGO para Injúria Renal Aguda

Estágio	Creatinina Sérica (Scr)	Diurese
1	↑ ≥ 0,3 mg/dl em 48h ou ↑ 1,5-1,9 x SCr em até 7 dias	< 0,5 mL/kg/h por 6-12h
2	↑ 2,0-2,9 x SCr de base	< 0,5 mL/kg/h por ≥ 12h
3	↑ ≥ 3,0 x SCr de base ou ↑ SCr ≥ 4,0 mg/dl ou TRS	< 0,3 mg/kg/h por ≥ 24h ou Anúria ≥ 12h

KDIGO estágio 0: sem injúria renal aguda.

Fonte: Walther (2014).

A FENa foi calculada como segue:

$$FENa (\%) = \left[\frac{NaU \text{ (mEq/L)}}{Na^+ \text{ (mEq/L)}} \right] / \left[\frac{CrU \text{ (mg/dL)}}{SCr \text{ (mg/dL)}} \right] \times 100$$

Com NaU para sódio urinário, CrU para creatinina urinária e SCr para creatinina sérica. Foram utilizadas fórmulas análogas para o cálculo da FEK e da FEU.

Com relação aos escores de gravidade aplicados durante internação na UTI temos os seguintes valores de prognóstico:

- SAPS3: É composto de 20 diferentes variáveis divididas em três partes, variáveis demográficas, razões para admissão na UTI e variáveis fisiológicas, elas representam o grau de comprometimento da doença e avaliação do estado de saúde prévio à admissão hospitalar, indicadora da condição pré-mórbida³².
Para cada uma das variáveis analisadas confere-se um peso, conforme a gravidade do distúrbio fisiológico. Na teoria, o menor valor atribuído pelo escore é 16 e o maior é 217 pontos. O valor do escore SAPS 3 que melhor discriminou sobreviventes e não sobreviventes foi 57, com sensibilidade de 75,8% e especificidade de 86%³².
- MELD: Na interpretação da escala MELD (6 pontos a 40 pontos) em pacientes hospitalizados, a mortalidade de acordo com a pontuação em três meses é de:³³
 - 40 ou mais — 100%
 - 30–39 — 83%
 - 20–29 — 76%
 - 10–19 — 27%

- <10 — 4%
- APACHE II: é uma forma de avaliação e classificação do índice de gravidade da doença, e tem como objetivo principal a descrição quantitativa do grau de disfunção orgânica de pacientes gravemente enfermos, a gravidade é traduzida em valor numérico a partir das alterações clínicas e laboratoriais existentes. A mortalidade em pacientes clínicos segue de acordo com a pontuação³⁴:
 - 0 - 4 pontos: 4%
 - 5 - 9 pontos: 8%
 - 10 - 14 pontos: 15%
 - 15 - 19 pontos: 24%
 - 20 - 24 pontos: 40%
 - 25 - 29 pontos: 55%
 - 30 - 34 pontos: 73%
 - 35 - 100 pontos: 85%
- SOFA: score de SOFA usa seis variáveis. A cada variável é atribuído um valor de pontos de 0 (normal) a 4 (alto grau de disfunção / falência). A pontuação SOFA varia de 0 a 24 e quanto maior, maior a mortalidade³⁵.
 - 0 - 6 pontos: < 10%
 - 7-9 pontos: 15 – 20 %
 - 10 - 12 pontos: 40 – 50 %
 - 13 – 14 pontos: 50 – 60%
 - 15 pontos: >80 %
 - 15 – 24: > 90%

ANÁLISE ESTATÍSTICA

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o pacote de *software* SPSS versão 17, e a plataforma R (v.3.2.5). Variáveis quantitativas (contínuas ou ordinais) foram descritas como medidas de tendência central e suas respectivas medidas de dispersão - desvio padrão ou intervalo interquartil (IIQ). O teste de Shapiro Wilk foi usado para testar a normalidade da distribuição dos dados. Para variáveis contínuas, um teste t ou análise de variância unilateral foi aplicado para grupos homogêneos, enquanto o teste de Mann Whitney ou o teste de Kruskal Wallis foi aplicado para grupos não paramétricos. Para variáveis categóricas, o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher foi usado. O nível de significância estatística foi estabelecido em $P < 0,05$. Análises de regressão logística univariada e multivariada foram realizadas para identificar variáveis prognósticas. Os resultados destas análises são expressos como *odds ratio* (OR) e intervalo de confiança.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

Nossa amostra foi composta por 15 mulheres (duas delas grávidas) e 80 homens. A idade média foi de 42,0 anos (IIQ, 31,0–55,0). Comorbidades estiveram presentes em 25 pacientes: hipertensão em 12; diabetes mellitus em 3; hipertensão mais diabetes mellitus em 3; imunossupressão em 2; obesidade em 1 e doenças cardiovasculares em 4. Vinte e um pacientes tinham história de consumo regular de álcool.

Os sintomas apresentados estão a seguir na Tabela 3 e o tempo médio do início dos sintomas até a admissão hospitalar foi de $5,3 \pm 1,9$ dias. Todos os pacientes com níveis séricos de lipase acima do normal ou com dor abdominal importante foram submetidos a exame de imagem (ultrassonografia ou tomografia computadorizada abdominal) e o aumento difuso do pâncreas foi a alteração mais observada na maioria dos casos.

As características clínicas e bioquímicas dos pacientes internados em UTI com FA grave são apresentadas na Tabela 4, que também apresenta uma comparação entre sobreviventes e não sobreviventes.

Tabela 3 - Sintomas iniciais entre sobreviventes *versus* não sobreviventes

Sintomas	Todos (n=95)	Sobreviventes (n=36)	Não sobreviventes (n=58)	P
Artralgia	4,21%	0,00%	6,78%	0,294
Sonolência	5,26%	2,78%	6,78%	1
Hipotensão	1,05%	0,00%	1,69%	1
Tontura	5,26%	5,56%	5,08%	1
Cefaleia	62,10%	66,70%	59,30%	0,619
Náuseas	27,40%	22,20%	30,50%	0,521
Inapetência	17,90%	13,90%	20,30%	1
Febre	81,10%	77,80%	83,10%	0,714
Mialgia	53,70%	44,40%	59,30%	0,231
Prurido	1,05%	2,78%	0,00%	0,379
Rash	1,05%	2,78%	0,00%	0
Dor lombar	10,50%	11,10%	10,20%	1
Dor abdominal	16,80%	19,40%	15,30%	0,805
Diarreia	6,32%	2,78%	8,47%	0,403
Vômitos	29,50%	33,30%	27,10%	1
Mal-estar	7,37%	5,56%	8,47%	0,706
Astenia	20,00%	25,00%	16,90%	0,492

Tabela 4 - Características clínicas e bioquímicas de pacientes com Febre Amarela, internados em unidade de terapia intensiva: sobreviventes *versus* não sobreviventes

Características	Sobreviventes (n = 36)	Não Sobreviventes (n = 59)	P	N	Todos (N = 95)
Idade (anos), mediana (IIQ)	39.0 (26.8–47.0)	45.0 (33.5–57.5)	0.031	95	42.0 (31.0–55.0)
Sexo (homem/mulher), n/n	28/8	52/7	0.292	95	80/15
IMC (kg/m ²), mediana (IIQ)	24.2 (22.8–26.1)	25.7 (22.9–28.7)	0.403	88	24.8 (22.8–27.9)
SOFA escore, ^a mediana (IIQ)	7.00 (5.00–12.0)	10.0 (8.00–15.0)	0.02	76	9.50 (7.75–13.0)
SAPS 3, ^a mediana (IIQ)	49.0 (42.0–64.0)	62.0 (54.5–80.5)	<0.001	92	59.5 (48.0–71.5)
APACHE II escore, ^a mediana (IIQ)	13.0 (7.50–17.0)	17.0 (13.0–24.0)	0.028	76	16.0 (11.0–21.0)
MELD escore, ^a mediana (IIQ)	16.5 (11–29.75)	40.5 (31.75–46.25)	<0.001	71	34.5 (18–43)
Ventilação mecânica, n (%)	9 (25.0)	58 (98.3)	<0.001	95	67 (70.5)
Uso droga vasoativa, n (%)	7 (19.4)	59 (100)	<0.001	95	66 (69.5)
Transfusão sanguínea, n (%)	19 (52.8)	55 (93.2)	<0.001	95	74 (77.9)
Albumina (g/dL), ^a mediana (IIQ)	3.20 (2.75–3.50)	3.10 (2.70–3.50)	0.921	74	3.15 (2.70–3.50)
Amlíase (IU/L), ^a mediana (IIQ)	110 (80.2–148)	187 (105–385)	0.004	78	149 (95.5–302)
Lípase (IU/L), ^a mediana (IIQ)	167 (96.0–330)	330 (146–1037)	0.017	77	259 (127–835)
Amônia (µmol/L), ^a mediana (IIQ)	56.0 (50.2–87.2)	102 (70.0–155)	<0.001	76	96.0 (60.5–141)
Bilirrubina (mg/dL), ^a mediana (IIQ)	4.97 (1.92–7.30)	5.88 (4.54–7.84)	0.138	78	5.84 (4.21–7.79)
INR, ^a mediana (IIQ)	1.63 (1.27–1.89)	2.60 (2.07–3.32)	<0.001	77	2.34 (1.69–3.15)
Fibrinogênio(mg/dL), ^a mediana (IIQ)	102 (85.0–136)	89.0 (70.5–128)	0.253	74	93.5 (72.2–132)
Fator V (%), ^a mediana (IIQ)	63.5 (32.2–85.5)	29.5 (16.8–42.0)	0.001	76	32.5 (19.0–56.0)
D dímero (ng/mL), ^a mediana (IIQ)	8170 (4550–9945)	10,000 (6829–10,000)	0.18	34	9945 (6292–10,000)
GGT (U/L), ^a mediana (IIQ)	317 (190–396)	277 (206–427)	0.572	78	284 (202–422)
AST (U/L), ^a mediana (IIQ)	6712 (4857–7603)	11,009 (6632–15,818)	0.006	71	8546 (6386–14,470)

ALT (U/L), ^a mediana (IIQ)	3633 (2080–4348)	5009 (3204–7119)	0.01	79	4094 (2830–6729)
Lactato (mg/dL), ^a mediana (IIQ)	19.5 (16.0–26.0)	39.0 (26.0–66.0)	<0.001	74	35.0 (20.2–54.0)
DHL (U/L), ^a mediana (IIQ)	3125 (2596–4140)	4350 (3324–5180)	0.013	49	4082 (3125–4873)
CPK (U/L), ^a mediana (IIQ)	524 (213–1288)	748 (422–1772)	0.085	73	653 (307–1405)
Sódio (mEq/L), ^a média ± DP	137 ± 6.01	137 ± 4.85	0.953	79	137 ± 5.13
Potássio (mEq/L), ^a média ± DP	4.46 ± 0.50	5.01 ± 0.88	0.001	79	4.87 ± 0.83
Creatinina (mg/dL), ^a mediana (IIQ)	3.91 (2.36–9.29)	5.52 (3.00–8.16)	0.497	71	5.17 (2.73–8.37)
Ureia (mg/dL), ^a mediana (IIQ)	89.0 (45.8–124)	113 (64.5–154)	0.146	79	111 (57.5–151)
pH, ^a mediana (IIQ)	7.37 (7.33–7.41)	7.34 (7.24–7.40)	0.161	77	7.34 (7.27–7.40)
Bicarbonato (mEq/L), ^a média ± DP	19.0 ± 3.86	14.8 ± 5.63	0.001	76	15.8 ± 5.53
Cálcio iônico (mg/dL), ^a média ± DP	4.32 ± 0.36	3.76 ± 0.61	<0.001	78	3.90 ± 0.60
Fósforo (mg/dL), ^a mediana (IIQ)	4.00 (3.00–4.90)	6.70 (4.00–8.10)	0.002	78	5.50 (3.80–7.80)
Cloro (mEq/L), ^a média ± DP	104 ± 6.64	101 ± 9.11	0.139	78	102 ± 8.60
Hemoglobina (g/dL), ^a mediana (IIQ)	14.4 (12.3–14.8)	14.1 (12.7–15.4)	0.281	79	14.2 (12.6–15.3)
Leucócitos (cels/mm ³), ^a mediana (IIQ)	4464 (2930–6008)	4760 (2671–7325)	0.652	79	4480 (2785–7275)
Plaquetas (× 10 ³ /mm ³), ^a mediana (IIQ)	61.5 (50.8–86.5)	76.0 (52.5–91.5)	0.588	79	74.0 (52.0–91.0)
PCR (mg/dL), ^a mediana (IIQ)	5.85 (3.05–14.1)	8.60 (4.40–13.7)	0.218	77	7.80 (4.10–13.9)
FENa (%), ^a mediana (IIQ)	0.78 (0.35–3.97)	4.42 (1.96–9.68)	<0.001	71	2.91 (0.65–6.78)
Necessidade de TRS, n (%)	14 (38.9)	56 (94.9)	<0.001	95	70 (73.7)

ALT, alanina aminotransferase; APACHE II, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* II; AST, aspartato aminotransferase; IMC Índice de Massa Corporal; CPK, creatinofosfoquinase; PCR, Proteína-C reativa; FENa, fração de excreção de sódio; GGt, gama-glutamyltransferase; INR, *International Normalized Ratio*; IIQ, *Intervalo Interquartil*; DHL, lactato desidrogenase; MELD, *Model for End-Stage Liver Disease*; TRS, Terapia Renal substitutiva; SAPS 3, *Simplified Acute Physiology Score* 3; SOFA, *Sequential Organ Failure Assessment*.

^aNa admissão da UTI.

A análise univariada mostrou que a mortalidade se correlacionou com as seguintes variáveis ($P < 0,001$ para todos): SAPS 3 (OR = 1,01; IC 95%: 1,005–1,019); ventilação mecânica (OR = 6,44; IC 95%: 3,19–13,006); amilase (OR = 1,006 IC 95%: 1,003–1,009); amônia (OR = 1,014; IC 95%: 1,008–1,020); AST (OR = 1 IC 95%: 1.000–1.000); ALT (OR = 1; IC 95%: 1.000–1.000); lactato (OR = 1,038 IC 95%: 1,019–1,057); lactato desidrogenase (DHL; OR = 1; 95% 1.000–1.000); potássio (OR = 1,27; IC 95%: 1,14–1,41); e fósforo (OR = 1,26; IC 95%: 1,14–1,39).

Na análise multivariada, a necessidade de diálise foi associada à mortalidade hospitalar (OR não ajustado = 29,3; IC 95%: 8,69–137,13, $P < 0,001$). Após o ajuste para o SAPS 3, idade e sexo, descobrimos que a necessidade de diálise ainda era claramente um fator de risco independente para mortalidade intra-hospitalar (OR = 15,58 ; IC95%: 4,23–76,57, $P < 0,001$), (Tabela 5), assim como a FENa (Tabela 6).

Tabela 5 - Correlação entre Terapia Renal Substitutiva e mortalidade intra-hospitalar, ajustada para SAPS 3, sexo masculino e idade

Associação de Terapia Renal Substitutiva com mortalidade intra-hospitalar			
	OR nao ajustado	OR ajustado	P
Diálise	29,3 (8,69, 137,13)		<0.001
Diálise (modelo contendo SAPS 3)		18,47 (5,14, 89,29)	<0.001
Diálise (modelo contendo idade, sexo e SAPS 3)		15.58 (4.23, 76.57)	<0.001

Tabela 6 - Correlação entre fração de excreção de sódio e mortalidade intra-hospitalar, ajustada para SAPS 3, sexo masculino e idade

FeNa	Sem ajuste OR (95% IC)	OR ajustado (95% IC)	P
2º Quartil (0.65–2.91)	3.5 (0.86–16.31)		0.09
3º Quartil (2.91–6.78)	6.42 (1.54–31.77)		0.015
4º Quartil (6.78–63.8)	17.5 (3.73–110,57)		<0.001
Ajustado para idade		1.03 (0.99–1.08)	0.19
Ajustado para SAPS 3		1.03 (0.99–1.08)	0.17
Ajustado para sexo masculino		4.52 (0.89–27.66)	0.08
Ajustado para SAPS 3, idade, e sexo masculino			
2º Quartil (0.65–2.91)		4.68 (1.01–25.82)	0.058
3º Quartil (2.91–6.78)		3.54 (0.70–20.02)	0.134
4º Quartil (6.78–63.8)		13.50 (2.42–103.75)	0.006 ^a

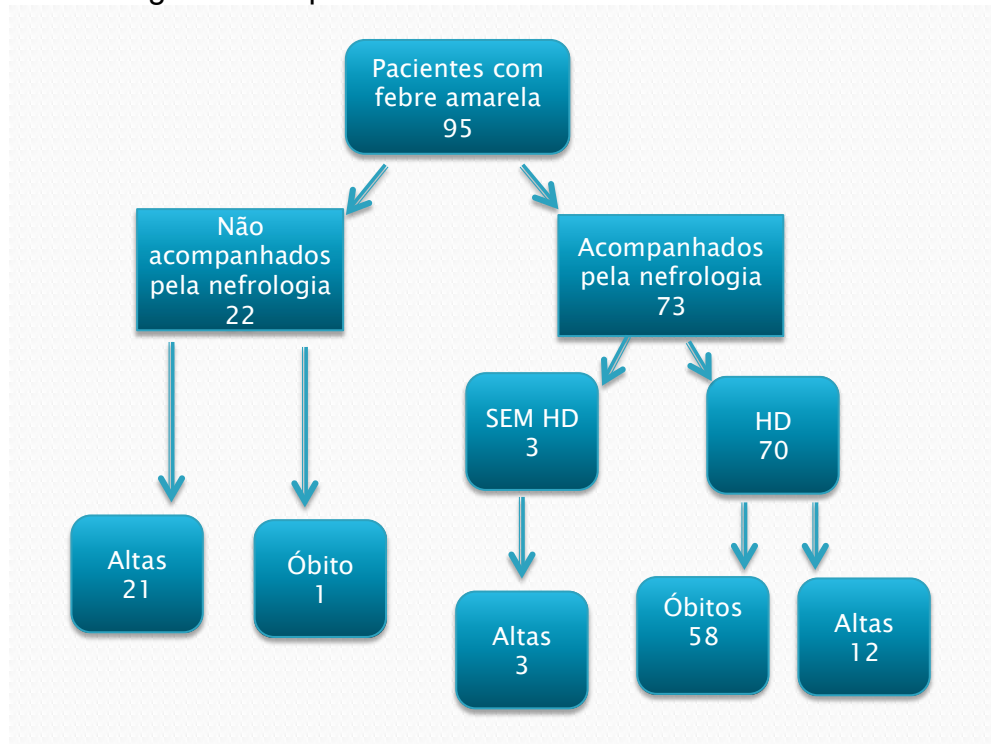
FENa, fração de excreção de sódio

^aVersus 1º quartil

6.1 Características da IRA

A interconsulta da nefrologia foi solicitada para 73 (76,8%) dos 95 pacientes avaliados. Setenta desses pacientes já apresentaram IRA na admissão na UTI, os três pacientes restantes desenvolveram IRA durante a internação na UTI (Figura 7).

Figura 7 – Fluxograma dos pacientes com Febre Amarela internados no HCFMUSP



HD, Hemodiálise.

A mediana de internação hospitalar foi mais longa para pacientes com IRA do que para aqueles com função renal normal, 29 dias (IIQ, 11–184 dias) *versus* 7 dias (IIQ, 3–13 dias) e a diferença foi estatisticamente significativa ($P=0,005$). As características clínicas e bioquímicas dos grupos com IRA e sem IRA são apresentadas na Tabela 7. A análise de urina foi realizada em 57 (78,1%) dos 73 pacientes do grupo com IRA e em 19 (86%) dos 22 pacientes do grupo sem IRA. Proteinúria maior que 1 g/g de creatinina urinária foi mais frequente no grupo com IRA do que no grupo sem IRA (85,7% *versus* 52,4%; $P = 0,005$). No grupo IRA, a média da proteinúria foi de $4,7 \pm 6,2$ g (variação, 0-60 g) proteína/g creatinina urinária. Dos 57 pacientes do grupo IRA submetidos à urinálise, 25 (43,8%) apresentavam proteinúria nefrótica.

Cilindros granulares foram identificados em 47,4% dos pacientes do grupo com IRA, em comparação com apenas 27,3% daqueles no grupo sem IRA ($P=0,095$). Para todos os 73 pacientes acompanhados pela equipe de nefrologia, os critérios KDIGO foram utilizados na admissão na UTI, sendo a IRA classificada como estágio 0 em oito pacientes (11,0%), estágio 1 em nove (12,3%), estágio 2 em seis (8,2%), e estágio 3 em 50 (68,5%).

Sete pacientes foram submetidos ao transplante de fígado e quatro (57,1%) desses pacientes morreram no período pós-operatório. A terapia MARS (*Molecular Adsorbent Recirculating System*) foi utilizada, como ponte para o transplante de fígado, em quatro pacientes, entretanto todos os quatro faleceram.

Tabela 7 - Características clínicas e bioquímicas dos pacientes com Febre Amarela com ou sem IRA internados na UTI

Características ^a	Com IRA (n = 70)		Sem IRA (n = 25)		P	N	Todos (N = 95)	
Idade (anos)	44.5 (33.75–64.9)	35.0 (21.5–46)	0.011	95	42.0 (31.0–55.0)			
Homem, n (%)	59 (84.3)	21 (84.0)	0.973	95	80 (84.2)			
IMC (kg/m ²)	24.9 (22.4–28.5)	24.5 (22.8–29.0)	<0.001	88	24.8 (22.8–27.9)			
SOFA escore ^b	10 (8.0–13.5)	5.5 (3.75–8.0)	<0.001	76	9.50 (7.75–13.0)			
SAPS 3 ^b	63.5 (52.7–82.2)	47.0 (41.5–55.2)	<0.001	92	59.5 (48.0–71.5)			
APACHE II escore ^b	17.0 (11.7–21.2)	5.5 (4.0–11.7)	<0.001	76	16.0 (11.0–21.0)			
MELD escore ^b	39 (31–45.2)	14 (9.0–19.5)	<0.001	71	34.5 (18–43)			
Albumina (g/dL) ^b	3.25 (2.7–3.5)	3.3 (2.8–3.6)	0.577	74	3.15 (2.70–3.50)			
Amilase (U/L) ^b	164 (99–332)	83 (64–143)	<0.001	78	149 (95.5–302)			
Lipase (U/L) ^b	271 (131–944)	66 (31–127)	<0.001	77	259 (127–835)			
Amônia (µmol/L) ^b	96 (57.7–147.2)	61 (45–83)	0.001	76	96.0 (60.5–141)			
Bilirrubina (mg/dL) ^b	5.8 (4.1–7.8)	3.6 (0.9–5.6)	<0.001	78	5.84 (4.21–7.79)			
INR ^b	2.3 (1.68–3.15)	1.26 (1.07–1.75)	<0.001	77	2.34 (1.69–3.15)			
Fibrinogênio (mg/dL) ^b	93 (72.5–134.5)	123 (105–156)	0.013	74	93.5 (72.2–132)			
Fator V (%) ^b	32 (19–53)	85 (45–123)	<0.001	76	32.5 (19.0–56.0)			
D dímero (ng/mL) ^b	10,000 (8778–10,000)	5063 (3647–10,000)	0.002	34	9945 (6292–10,000)			
GGT (U/L) ^b	274 (190–420)	265 (162–430)	0.839	78	284 (202–422)			
AST (U/L) ^b	7529 (5950–14,376)	2747 (1298–6668)	<0.001	71	8546 (6386–14,470)			
ALT (U/L) ^b	4199 (2770–6696)	3203 (1416–3942)	0.007	79	4094 (2830–6729)			
Lactato (mg/dL) ^b	35.0 (20.0–56.0)	16.0 (11.0–26.0)	<0.001	74	35.0 (20.2–54.0)			
DHL (U/L) ^b	4542 (3178–6000)	1424 (832–4009)	<0.001	49	4082 (3125–4873)			
CPK (U/L) ^b	748 (406–1524)	285 (145–1107)	0.007	73	653 (307–1405)			
Sódio (mEq/L) ^b	136 (133–140)	135 (132–140)	0.258	79	137 (5.13)			
Potássio (mEq/L) ^b	4.8 (4.37–5.42)	4.1 (3.85–4.55)	<0.001	79	4.87 (0.83)			
Creatinina (mg/dL) ^b	5.14 (2.75–8.26)	0.96 (0.74–1.17)	<0.001	71	5.17 (2.73–8.37)			
Ureia (mg/dL) ^b	111 (72–155)	34 (25–45)	<0.001	79	111 (57.5–151)			

(continua)

(conclusão)

pH sérico ^o ^b	7.33 (7.26–7.38)	7.43–7.41–7.44)	<0.001	77	7.34 (7.27–7.40)
Bicarbonato (mEq/L) ^b	15.75 (11.27–19.57)	22.0 (20.0–24.0)	<0.001	76	15.8 (5.53)
Cálcio iônico (mg/dL) ^b	3.93 (3.40–4.35)	4.45 (4.18–4.65)	<0.001	78	3.90 (0.60)
Fósforo (mg/dL) ^b	5.5 (3.9–7.9)	2.5 (2.2–2.9)	<0.001	78	5.50 (3.80–7.80)
Cloro (mEq/L) ^b	102 (95.7–108)	105 (101–108)	0.177	78	102 (8.60)
Hemoglobina (g/dL) ^b	14.1 (12.5–15.2)	14.8 (13.6–16.0)	0.062	79	14.2 (12.6–15.3)
Leucócitos (cels/mm ³) ^b	4960 (3170–7410)	2790 (2410–4504)	0.002	79	4480 (2785–7275)
Plaquetas (× 10 ³ /mm ³) ^b	75.0 (51.5–91.25)	72 (54.5–96.0)	0.839	79	74.0 (52.0–91.0)
PCR (mg/dL) ^b	8.45 (4.4–14.22)	3.0 (1.0–7.0)	0.001	77	7.80 (4.10–13.9)
FENA (%) ^b	4.42 (2.01–8.37)	0.39 (0.23–0.71)	<0.001	71	2.91 (0.65–6.78)
FEK (%) ^b	43.11 (28.32–65.80)	6.88 (4.65–12.92)	<0.001	68	33.19 (13.21–57.95)
FEU (%) ^b	0.40 (0.25–0.51)	0.43 (0.40–0.50)	0.453	30	0.43 (0.31–0.51)
pH urinário ^b	5.50 (5.00–6.00)	6.00 (5.00–6.125)	0.626	76	6.00 (5.00–6.00)

ALT, alanina aminotransferase; APACHE II, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; AST, aspartato aminotransferase; IMC, índice de massa corporal; CPK, creatinofosfoquinase; PCR, proteína-C reativa; FEK, fração de excreção de potássio; FENA, fração de excreção de sódio; FEU, fração de excreção de ureia; GGT, gama-glutamilttransferase; INR, *International Normalized Ratio*; DHL, lactato desidrogenase; MELD, *Model for End-Stage Liver Disease*; TRS, Terapia Renal Substitutiva; SAPS 3, *Simplified Acute Physiology Score 3*; SOFA, *Sequential Organ Failure Assessment*.

^aResultados expressos como mediana (intervalo interquartil), exceto quando sinalizado.

^bNa admissão da UTI.

6.2 Mortalidade associada à IRA

Dos 73 pacientes com IRA, 58 (79,5%) morreram. Foi associado à mortalidade intra-hospitalar: ventilação mecânica; alto escore de SOFA; uso de vasopressor; INR; atividade do fator V; baixos níveis plasmáticos de bicarbonato e cálcio iônico; baixo débito urinário; e elevados níveis plasmáticos de amônia, amilase, AST, ALT, potássio, fósforo, lactato e DHL (Tabela 8).

Tabela 8 - Características clínicas e bioquímicas de pacientes com injúria renal aguda secundária à Febre Amarela em hemodiálise na unidade de terapia intensiva (n = 70): sobreviventes *versus* não sobreviventes

Características	Sobreviventes	Não sobreviventes
	(n = 12)	(n = 58)
Uso droga vasoativa, ^a (%)	3 (25)	24 (41.3)
ALT (U/L), ^a mediana (IIQ)	3587 (2189–4479)	5009 (3204–7119)
AST (U/L), ^a mediana (IIQ)	6631 (4873–7312)	11008 (6673–15721)
Bicarbonato (mEq/L), ^a média ± DP	18.3 ± 4.0	14.6 ± 5.3
Fósforo (mg/dL), ^a mediana (IIQ)	4 (2.3–5.1)	6.5 (4.0–8.1)
Ventilação Mecânica, ^a (%)	8 (66.6)	53 (91.3)
Cálcio iônico (mg/dL), ^a média ± DP	4.2 ± 0.3	3.78 ± 0.6
Amônia (µmol/L), ^a mediana (IIQ)	58 (52.0–91.5)	101 (68–168)
Potássio (mEq/dL), ^a média ± DP	4.4 ± 0.5	5.0 ± 0.9
Amilase, ^a mediana (IIQ)	107 (81–147)	187 (106–382)
DHL (U/L), ^a média ± DP	3024 ± 1260	4177 ± 1283
INR, ^a mediana (IIQ)	1.7 (1.4–2.0)	2.6 (2.0–3.4)
Fator V (%), ^a mediana (IIQ)	51 (30–71)	30 (17–42)
Hemodiálise contínua, ^a n (%)	8 (66.6)	53 (91.3)
Débito urinário (mL/24h), ^b mediana (IIQ)	395 (162–835)	140 (0–450)

^aP < 0.05.

^bAntes do início da hemodiálise

Figura 8 - Curva de Kaplan Meyer de sobrevida dos pacientes com Febre Amarela e injúria renal aguda em diálise: sobreviventes *versus* não sobreviventes

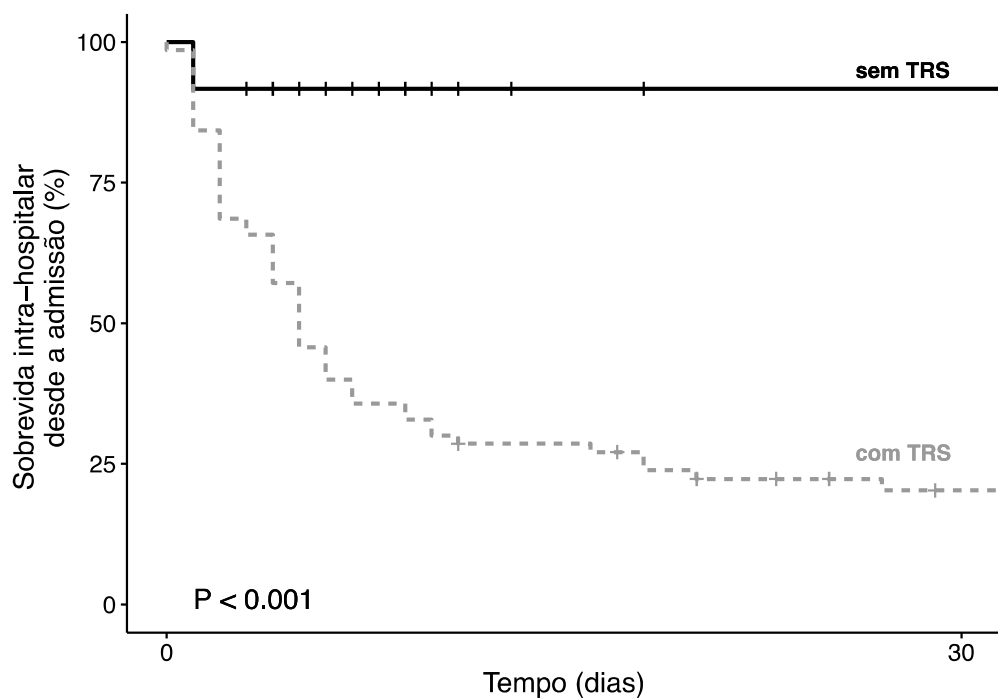
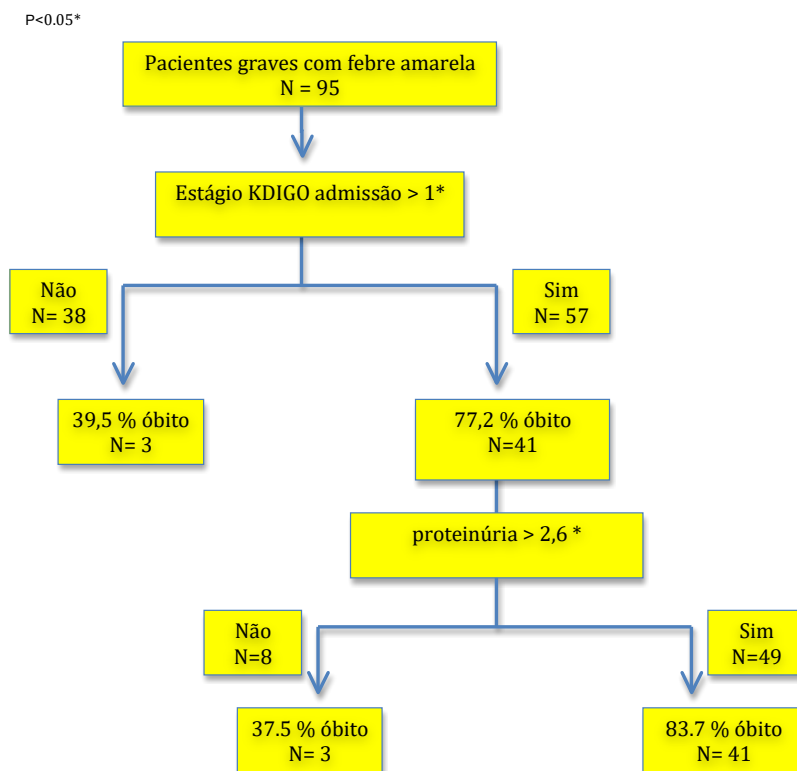


Figura 9 - Diagrama mortalidade entre pacientes com Febre Amarela de acordo com estágio do KDIGO e proteinúria



6.3 Características da Hemodiálise

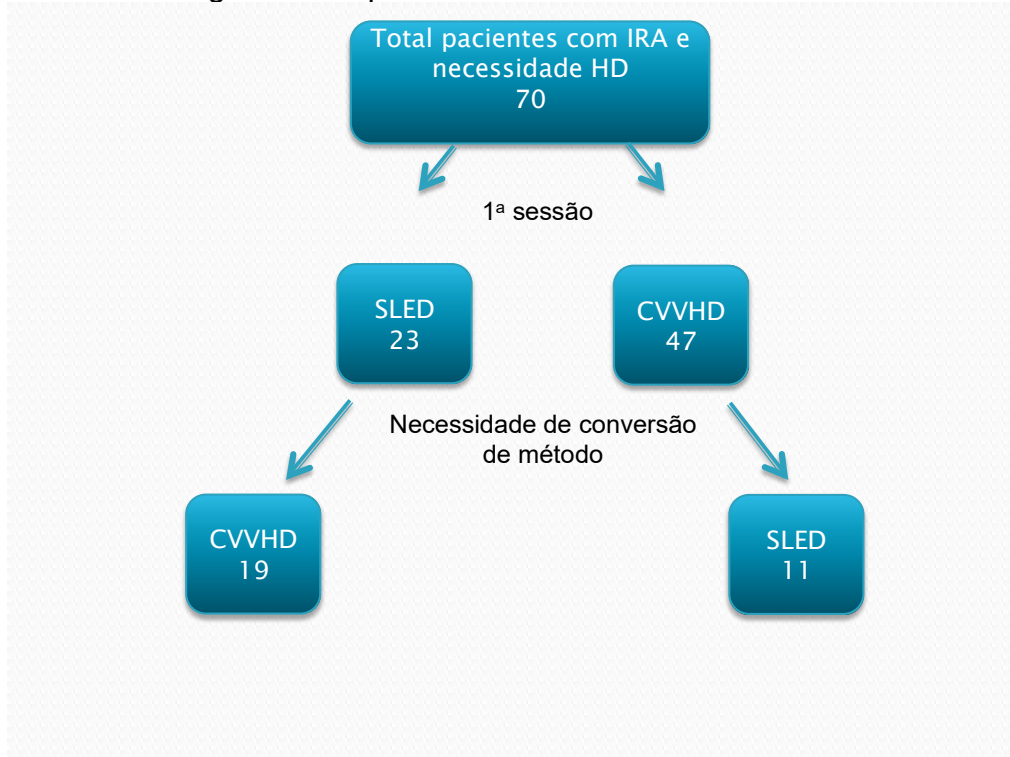
Dos 95 pacientes avaliados, 70 (74%) necessitaram de diálise, correspondendo a 95% dos 73 pacientes acompanhados pela equipe de nefrologia. Uma paciente gestante com IRA faleceu antes mesmo da interconsulta da nefrologia e outra paciente faleceu antes de iniciar a diálise (já com o cateter inserido). Aplicando os critérios KDIGO no dia da primeira sessão de diálise, classificamos a IRA como estágio 0 em três pacientes (4,1%), estágio 1 em um (1,4%), estágio 2 em dois (2,7%) e estágio 3 em 64 (87,7%). A diálise para pacientes com IRA classificados como estágio 0 ou 1 foi devido à acidose metabólica grave e níveis elevados de amônia sérica.

O método de diálise inicial foi CVVHD em 47 (67,2%) dos 70 pacientes dialisados. Como os pacientes já apresentavam discrasia sanguínea e estavam em insuficiência hepática, a diálise foi realizada sem anticoagulação. Cateteres provisórios foram inseridos em todos os 70 pacientes, sendo os principais locais de inserção a veia femoral, em 39 (55,7%) e a veia jugular direita, em 28 (40,0%).

Três pacientes apresentavam acidemia grave e, portanto, necessitaram de diálise com uma concentração mais alta de bicarbonato no banho - média de 38 ± 6 mEq/L; mediana de 35 mEq/L (IIQ, 35–50 mEq/L). Como os pacientes de nossa amostra apresentavam insuficiência hepática e alguns apresentavam edema cerebral, a concentração de sódio no dialisato foi uma grande preocupação. No entanto, como a grande maioria apresentava hiponatremia na admissão, o aumento do sódio durante a diálise foi lento e gradual. Portanto, a concentração de sódio no dialisato era em média de $141,0 \pm 4,4$ mEq/L, mediana de 139,5 mEq/L (IIQ, 131,0-150,0 mEq / L).

A diálise foi iniciada nas primeiras 12 horas após a admissão hospitalar em 34 (48,6%) dos 70 pacientes dialisados e apenas seis (8,6%) foram submetidos à diálise com mais de 48 horas após a admissão. O método de diálise foi alterado em 30 (42,9%) casos, 19 (63,3%) transicionados de SLED para CVVHD devido à rápida piora clínica (Figura 10).

Figura 10 – Fluxograma dos pacientes com IRA e necessidade de hemodiálise



HD, Hemodiálise; SLED, Sustained Low Efficiency Dialysis; CVVHD, Hemodiálise veno venosa contínua.

A duração média das sessões de CVVHD era de 42 horas (IIQ, 17-127h) e o volume médio removido era de 43 mL/h (IIQ, 12-82 mL/h), portanto a ultrafiltração em mL/kg variou de 0,00 mL/kg a 1,50 mL/kg de peso corporal.

6.4 Recuperação da função renal

Dos 15 pacientes que sobreviveram, 14 necessitaram de diálise durante a hospitalização, mas não após a alta. Apenas uma evoluiu para doença renal em estágio final, foi transplantada em setembro de 2019 (doador cadáver) e segue em nosso serviço. O acompanhamento no ambulatório da nefrologia foi realizado em 12 dos 15 pacientes após a alta hospitalar. O tempo médio para a recuperação da IRA (tempo desde a primeira sessão de diálise até a alta da nefrologia) foi de 24 dias (IIQ, 10–38 dias).

A média da creatinina plasmática em 30, 60, 90, 180 e 365 dias após a alta hospitalar foi $1,05 \pm 0,29$; $1,14 \pm 0,42$; $1,09 \pm 0,42$; $1,08 \pm 0,40$ e $1,03 \pm 0,30$ mg/dL, respectivamente.

Embora todos os pacientes com IRA tenham apresentado proteinúria na admissão na UTI, apenas um persistiu com proteinúria após a recuperação renal. Neste paciente a biópsia renal foi realizada com diagnóstico de nefropatia da IgA.

DISCUSSÃO

7. DISCUSSÃO

Este estudo descreve as manifestações clínicas e principalmente as características da injúria renal aguda em pacientes infectados durante o surto silvestre de FA grave na Região Metropolitana de São Paulo em 2018.

Há uma escassez de dados sobre a IRA na infecção pelo VFA. Em pacientes com FA, alterações renais precoces foram demonstradas e a IRA é comumente observada antes do óbito¹⁹. Em um estudo recente, também realizado no Brasil, creatinina plasmática maior ou igual a 1,2 mg/dL foi considerada fator de risco independente para mortalidade entre os pacientes com FA³⁶.

Nos casos de FA, a disfunção renal se desenvolve entre o quinto e o sétimo dia após o início dos sintomas principalmente nos casos graves, incluindo aqueles que apresentam uremia, proteinúria ou anúria¹⁸. Níveis plasmáticos de ureia maior que 100 mg/dL foram associados a maior mortalidade na FA¹⁵.

Como mencionado anteriormente, os possíveis mecanismos fisiopatológicos da FA incluem instabilidade hemodinâmica, depósito glomerular/vascular de fibrina, resposta inflamatória exacerbada, os efeitos diretos do vírus no tecido renal e toxicidade tubular induzida por bilirrubina¹⁷.

Um estudo de autópsia realizado em nosso hospital durante o surto de 2018, mostrou que a necrose tubular aguda e a glomerulonefrite proliferativa mesangial foram as principais alterações renais presentes nos pacientes com IRA infectados pelo VFA³⁷. Outros estudos mostraram que o VFA pode ser detectado no sêmen e na urina até 21 dias após o início dos sintomas, o que sugere que o trato geniturinário é um reservatório persistente do vírus^{38,39}.

Nosso estudo demonstrou que a diálise e a ventilação mecânica foram considerados fatores de risco para mortalidade. A insuficiência hepática, conforme indicado pelo MELD score, níveis plasmáticos de enzimas hepáticas e de DHL, além da atividade do fator V, marcam a importância dos eventos hemorrágicos devido à insuficiência hepática fulminante na mortalidade associada à FA. Os níveis plasmáticos da lipase também foram considerados fator de risco independente para mortalidade hospitalar, o que indica que a pancreatite é um evento relevante no desfecho da FA. A alta prevalência de pancreatite em nossa amostra foi um achado

surpreendente e tem sido atribuído a piores desfechos em pacientes com FA⁴⁰. A associação de pancreatite e FA foi descrita por Chen et al. em um relato de caso fatal.⁴¹ Além disso, a acidose metabólica e os níveis elevados de lactato se correlacionaram com a gravidade da doença.

Sobre os distúrbios ácidos-básicos presentes nos pacientes estudados, alguns apresentaram acidose metabólica com níveis plasmáticos de bicarbonato sérico bastante reduzidos, mesmo na ausência de instabilidade hemodinâmica. Acredita-se que o componente majoritário responsável pela acidose metabólica dessa coorte seja tanto a injúria renal aguda quanto a insuficiência hepática extremamente grave presente nesses pacientes. Outro componente que corroborou com a gravidade da acidose metabólica foi a presença de hiperlactatemia com mediana de lactato ao redor de 19,5 nos sobreviventes e 39 nos não sobreviventes. Até a presente data, a literatura não apresenta dados discorrendo sobre a presença de distúrbios ácidos-básicos em pacientes acometidos pela FA. Por outro lado, em hepatites virais, encontramos uma alta prevalência de acidose metabólica por hiperlactatemia⁴².

Em nosso estudo, alterações nos níveis séricos dos eletrólitos, como fósforo e potássio elevados e baixo nível de cálcio também se correlacionaram com a mortalidade. Isso provavelmente se deve à grave lesão celular induzida pela FA que afeta principalmente o fígado, o músculo estriado e os rins.¹³

A predominância do sexo masculino na FA pode ser explicada pela maior exposição aos vetores da doença, assim como a menor taxa de vacinação entre os homens⁴³. Como esperado, idade e os escores de gravidade (SOFA, SAPS 3, APACHE II e MELD) foram variáveis independentes que tiveram um impacto negativo nos desfechos clínicos. Em um estudo recente envolvendo mais de 200 pacientes com FA confirmada, com gravidade clínica variável, a idade avançada; ser do sexo masculino; os níveis elevados de leucócitos, AST/ALT, bilirrubina total, e creatinina; o tempo de protrombina alterado e a carga viral elevada foram considerados preditores de mortalidade, semelhante ao encontrado no presente estudo⁴⁴.

Entre os pacientes acompanhados por nossa equipe (ou seja, os pacientes com IRA), o exame de urina 1 revelou leucocitúria, hematúria, cilindrúria e proteinúria. A proteinúria nefrótica, possivelmente relacionada à lesão glomerular, foi identificada em 44% das amostras. Estudos anteriores demonstraram que pacientes

com FA apresentam lesão glomerular com duplicidade da membrana basal, juntamente com glomerulonefrite proliferativa mesangial, necrose tubular aguda e nefrite intersticial ^{14,20,37}.

A densidade urinária e o pH urinário apresentavam-se normais, apesar das outras alterações. Proteinúria maior do que 2,6 g/g creatinina na admissão na UTI e um estágio KDIGO maior do que 1 foram associados a uma maior mortalidade. Estes achados não devem ser subestimados, pois a lesão glomerular (provavelmente causada pelo vírus) é um dos principais indicadores de gravidade (mortalidade de 84% neste cenário). Estudos futuros devem abordar os mecanismos fisiopatológicos da lesão glomerular induzida por FA e seu impacto na mortalidade, que ainda permanece obscuro.

Em nossa amostra de pacientes, os sobreviventes apresentaram menores frações de excreção de sódio e potássio sugerindo maior integridade tubular renal. Em contrapartida, todos os pacientes acompanhados pela equipe da nefrologia apresentavam maiores frações de excreção de sódio e potássio, sugerindo maior lesão tubular, além de também apresentarem um menor volume urinário.

Observamos também que os pacientes que realizaram hemodiálise contínua (CVVHD) apresentaram maior mortalidade intra-hospitalar, o que foi atribuído ao fato de apresentarem pior quadro clínico (instabilidade hemodinâmica, encefalopatia hepática com edema cerebral) na admissão na UTI. No entanto, o seguimento a longo prazo não demonstrou diferença entre CVVHD e SLED, no que diz respeito à taxa de mortalidade. Menos da metade de nossos pacientes foi submetida à diálise nas primeiras 12 horas após a admissão hospitalar. Isso poderia ser explicado pela necessidade de transfusão de plasma e plaquetas antes da inserção do cateter de diálise. Nossa hipótese é que o atraso no início da diálise possa ter um impacto na sobrevida.

Nosso estudo é o primeiro a relatar a frequência, os fatores de risco e o curso clínico da IRA associada à FA, além de ser o primeiro a avaliar a função renal pós-alta em pacientes infectados pelo VFA com IRA. Três meses após a alta hospitalar, a recuperação completa da função renal foi alcançada em 75% dos sobreviventes de IRA, apenas um permaneceu dependente de diálise. Não encontramos associação entre disfunção renal prévia e recuperação parcial da função renal após IRA associada à FA. Os 25% restantes dos sobreviventes com IRA apresentaram

recuperação parcial tardia da função renal, o que indica que há necessidade de períodos de acompanhamento ambulatorial mais longos nesses pacientes.

Limitações do estudo:

O presente estudo apresenta limitações inerentes a estudos retrospectivos, utilizando dados obtidos a partir de prontuários clínicos. Trata-se também de uma pesquisa realizada em hospital quaternário (HCFMUSP), que foi referência na época da epidemia da febre amarela para casos graves, portanto, pressupõe-se desfechos clínicos mais reservados.

CONCLUSÕES

8. CONCLUSÕES

- 1) Os fatores clínicos como os escores de gravidade maiores (SOFA, APACHEII, SAPS e MELD), e IMC mais elevado foram associados à IRA em pacientes internados em UTI com FA grave; assim como, os fatores laboratoriais relacionados à insuficiência hepática, à acidose metabólica, à lesão celular e à integridade tubular renal.
- 2) Devido à deterioração rápida do quadro clínico, à disnatremia e ao aumento de amônia, a terapia contínua foi o método de hemodiálise mais tolerado como primeira escolha para início de terapia renal substitutiva.
- 3) Em pacientes infectados com VFA que desenvolvem IRA, a função renal deve ser monitorada após a alta hospitalar.

Em resumo, a forma grave da FA progride rapidamente e leva à falência de múltiplos órgãos, com alta taxa de mortalidade. Em nosso estudo, o óbito ocorreu apenas nos pacientes que desenvolveram IRA. É provável que o desenvolvimento da IRA em pacientes com FA envolva múltiplos mecanismos, incluindo instabilidade hemodinâmica, insuficiência hepática e um efeito direto do VFA no rim. Nossos resultados apontam indicadores clínicos e bioquímicos que podem ajudar a comunidade médica a reconhecer casos potencialmente fatais de FA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arantes MF, Seabra VF, Lins PRG, et al. Risk Factors for Acute Kidney Injury and Death in Patients Infected With the Yellow Fever Virus During the 2018 Outbreak in São Paulo, Brazil. *Kidney Int Reports*. 2022;7(3):601-609. doi:10.1016/j.ekir.2021.12.021
2. Garske T, Van Kerkhove MD, Yactayo S, et al. Yellow Fever in Africa: Estimating the Burden of Disease and Impact of Mass Vaccination from Outbreak and Serological Data. *PLoS Med*. 2014;11(5). doi:10.1371/journal.pmed.1001638
3. Shearer FM, Moyes CL, Pigott DM, et al. Global yellow fever vaccination coverage from 1970 to 2016: an adjusted retrospective analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1209-1217. doi:10.1016/S1473-3099(17)30419-X
4. Vasconcelos PF da C. Febre amarela (Yellow Fever). *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(2):275-293.
5. Sistema de Informação de Agravos de Notificação.
6. Secretaria de Estado da Saúde. CVE: Boletim epidemiológico febre amarela.
7. Republic B, State B, Republic B, Br A, Yellow TE. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2020;(34):393-408.
8. Monath TP. Yellow fever: An update. *Lancet Infect Dis*. 2001;1(1):11-20. doi:10.1016/S1473-3099(01)00016-0
9. Sacchetto L, Drumond BP, Han BA, Nogueira ML, Vasilakis N. Re-emergence of yellow fever in the neotropics - Quo vadis? *Emerg Top Life Sci*. 2020;4(4):411-422. doi:10.1042/ETLS20200187
10. Vasconcelos PF da C. Febre amarela: reflexões sobre a doença, as perspectivas para o século XXI e o risco da reurbanização. *Rev Bras Epidemiol*. 2002;5(3):244-258. doi:10.1590/s1415-790x2002000300004
11. Manuscript A. Europe PMC Funders Group Genomic and epidemiological monitoring of yellow fever virus transmission potential. 2019;361(6405):894-899. doi:10.1126/science.aat7115.Genomic
12. Monath TP, Vasconcelos PFC. Yellow fever. *J Clin Virol*. 2015;64:160-173. doi:10.1016/j.jcv.2014.08.030
13. Monath TP, Barrett ADT. Pathogenesis and Pathophysiology of Yellow Fever. *Adv Virus Res*. 2003;60(January):343-395. doi:10.1016/S0065-3527(03)60009-6
14. Oudart JL, Rey M. [Proteinuria, proteinaemia, and serum transaminase activity in 23 confirmed cases of yellow fever]. *Bull World Health Organ*. 1970;42(1):95-102. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5309915> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2427514>
15. Tuboi SH, Costa ZGA, da Costa Vasconcelos PF, Hatch D. Clinical and epidemiological characteristics of yellow fever in Brazil: analysis of reported cases 1998-2002. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(2):169-175. doi:10.1016/j.trstmh.2006.04.001
16. Lima EQ, Nogueira ML. Viral Hemorrhagic Fever-Induced Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol*. 2008;28(4):409-415. doi:10.1016/j.semnephrol.2008.04.009
17. Burdmann EA, Jha V. Acute kidney injury due to tropical infectious diseases and animal venoms: a tale of 2 continents. *Kidney Int*. 2017;91(5):1033-1046.

doi:10.1016/j.kint.2016.09.051

18. Lopes RL, Pinto JR, Junior GB da S, Santos AKT, Souza MTO, Daher EDF. Kidney involvement in yellow fever: A review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2019;61(June):1-11. doi:10.1590/s1678-9946201961035
19. De Brito T, Siqueira SAC, Santos RTM, Nassar ES, Coimbra TLM, Alves VAF. Human fatal yellow fever: Immunohistochemical Detection of Viral Antigens in the Liver, Kidney and Heart. *Pathol Res Pract*. 1992;188(1-2):177-181. doi:10.1016/S0344-0338(11)81176-3
20. Gardner CL, Ryman KD. Yellow fever: a reemerging threat. (Special Issue: Emerging pathogens.). *Clin Lab Med*. 2010;30(1):237-260. doi:10.1016/j.cll.2010.01.001.Yellow
21. Barbareschi G, Sindrome LA, Renale E. Glomerulose tossica in febbre gialla. *Rev Biol Trop*. 1957;5(2):201-209. doi:10.15517/rbt.v5i2.28939
22. Baize S., Leroy KM., Georges A.J., Georges Courbot M.C, Capron M., Bedjabaga L., Lansoud-Soukate J. ME. Inflammatory responses in Ebola virus-infected patients. *Clin Exp Immunol*. 2002;128(1):163-168.
23. Ter Meulen J, Sakho M, Koulemou K, et al. Activation of the cytokine network and unfavorable outcome in patients with yellow fever. *J Infect Dis*. 2004;190(10):1821-1827. doi:10.1086/425016
24. Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int*. 2017;92(1):37-46. doi:10.1016/j.kint.2016.11.029
25. Li G, Duan T, Wu X, Tesh RB, Soong L, Xiao S-Y. Yellow fever virus infection in Syrian golden hamsters: relationship between cytokine expression and pathologic changes. *Int J Clin Exp Pathol*. 2008;1(2):169-179. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18784801> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2480551>
26. Simões Quaresma JA, Souza Barros VLR, Rainero Fernandes E, et al. Reconsideration of histopathology and ultrastructural aspects of the human liver in yellow fever. *Acta Trop*. 2005;94(2):116-127. doi:10.1016/j.actatropica.2005.03.003
27. Quaresma JAS, Barros VLRS, Fernandes ER, et al. Immunohistochemical examination of the role of Fas ligand and lymphocytes in the pathogenesis of human liver yellow fever. *Virus Res*. 2006;116(1-2):91-97. doi:10.1016/j.virusres.2005.08.019
28. Quaresma JAS, Barros VLRS, Pagliari C, et al. Revisiting the liver in human yellow fever: Virus-induced apoptosis in hepatocytes associated with TGF- β , TNF- α and NK cells activity. *Virology*. 2006;345(1):22-30. doi:10.1016/j.virol.2005.09.058
29. Quaresma JAS, Barros VLRS, Pagliari C, et al. Hepatocyte lesions and cellular immune response in yellow fever infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2007;101(2):161-168. doi:10.1016/j.trstmh.2006.02.019
30. Quaresma JAS, Duarte MIS, Vasconcelos PFC. Midzonal lesions in yellow fever: A specific pattern of liver injury caused by direct virus action and in situ inflammatory response. *Med Hypotheses*. 2006;67(3):618-621. doi:10.1016/j.mehy.2006.01.060
31. Walther CP, Podoll AS, Finkel KW. Summary of clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Hosp Pract (1995)*. 2014;42(1):7-14.

doi:10.3810/hp.2014.02.1086

32. Silva JM, Malbouisson LMS, Nuevo HL, et al. Applicability of the Simplified Acute Physiology Score (SAPS 3) in Brazilian Hospitals. *Brazilian J Anesthesiol.* 2010;60(1):20-31. doi:10.1016/s0034-7094(10)70003-9
33. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31(4):864-871. doi:10.1053/he.2000.5852
34. Knaus WA DE et al. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13(10):818-829.
35. Al. VJ et. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-710.
36. Ribeiro AF, Cavalin RF, Suleiman JMAH, et al. Yellow fever: Factors associated with death in a hospital of reference in infectious diseases, São Paulo, Brazil, 2018. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;101(1):180-188. doi:10.4269/ajtmh.18-0882
37. Duarte-Neto AN, Monteiro RA de A, Johnsson J, et al. Ultrasound-guided minimally invasive autopsy as a tool for rapid post-mortem diagnosis in the 2018 Sao Paulo yellow fever epidemic: Correlation with conventional autopsy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019;13(7):1-15. doi:10.1371/journal.pntd.0007625
38. Barbosa CM, Di Paola N, Cunha MP, et al. Yellow fever virus RNA in urine and semen of convalescent patient, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(1):176-178. doi:10.3201/eid2401.171310
39. Duarte-Neto AN, Cunha M dos P, Marcilio I, et al. Yellow fever and orthotopic liver transplantation: new insights from the autopsy room for an old but re-emerging disease. *Histopathology.* 2019;75(5):638-648. doi:10.1111/his.13904
40. Casadio LVB, Salles APM, Malta FDM, et al. Lipase and factor V (But not viral load) are prognostic factors for the evolution of severe yellow fever cases. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2019;114(4):1-8. doi:10.1590/0074-02760190033
41. Chen Z, Liu L, Lv Y, et al. A fatal yellow fever virus infection in China: description and lessons. *Emerg Microbes Infect.* 2016;5(7):e69. doi:10.1038/emi.2016.89
42. Munshi SU, Taneja S, Bhavesh NS, Shastri J, Aggarwal R, Jameel S. Metabonomic analysis of hepatitis e patients shows deregulated metabolic cycles and abnormalities in amino acid metabolism. *J Viral Hepat.* 2011;18(10). doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01488.x
43. Araújo TM De, Souza FDO, Pinho PDS. Vaccination and associated factors among health workers. *Cad Saude Publica.* 2019;35(4):1-14. doi:10.1590/0102-311X00169618
44. Kallas EG, D'Elia Zanella LGFAB, Moreira CH V., et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(7):750-758. doi:10.1016/S1473-3099(19)30125-2

APÊNDICES

Apêndice 1: Certificado de apresentação do trabalho no congresso Paulista de nefrologia: Destaque Oral



Apêndice 2: Certificado de apresentação do trabalho no congresso Paulista de nefrologia: Oral



XX CONGRESSO PAULISTA DE NEFROLOGIA
 ABRANGER E AVANÇAR
 25-28 SET 2019
 BOURBON ATIBAIA CONVENTION CENTER
 ATIBAIA, SP

CERTIFICAMOS QUE

O trabalho: EPIDEMIA DE FEBRE AMARELA NA REGIAO METROPOLITANA DE SAO PAULO, BRASIL: FORÇA-TAREFA RENAL

foi apresentado no **XX CONGRESSO PAULISTA DE NEFROLOGIA**, realizado no Bourbon Atibaia Convention Center, Atibaia - SP, de 25 a 28 de setembro de 2019, na qualidade de **Trabalho Científico**.

Autores: Marcia Oliveira, Gabriel Barsotti, Victor Seabra, Camila Rodrigues, Marcelo Silveira, Bernardo Reichert, Lucia Andrade

Instituição: HCFMUSP - Sao Paulo - Brasil

Atibaia, 28 de setembro de 2019


 Profª Dra. Maria Almerinda Ribeiro Alves
 Presidente do XX Congresso Paulista de Nefrologia


 Prof. Dr. Lúcio Requião-Moura
 Coordenador da Comissão Científica


 Prof. Dr. Rodrigo Bueno
 Tesoureiro

Apêndice 3: Certificado de Apresentação do trabalho na Conferência AKI & CRRT: poster

THE 20th INTERNATIONAL CONFERENCE ON
ADVANCES IN CRITICAL CARE NEPHROLOGY
AKI & CRRT 2019
FEBRUARY 26 - MARCH 1, 2019 - SAN DIEGO, CALIFORNIA

[Find us on Facebook](#)

© 2018 CRRT Inc.

AKI & CRRT Abstract Review

Abstract Category: A_Epidemiology_and_Outcomes_from_AKI
Fellow:
Submitting Author: Camila Rodrigues, MD, PhD
Organization: University of Sao Paulo School of Medicine
Department: Nephrology
Address: , SAO PAULO, SP, 01246903, Brasil
Phone (w): +551130618549
Fax:
Email: camila.eleuterio@hc.fm.usp.br

Funding Provided By:
FAPESP

Keywords:
yellow fever
outbreak
pancreatitis

Abstract:

Yellow Fever Outbreak in the Metropolitan Area of São Paulo: Severe Cases Treated at a Tertiary Care Hospital

Márcia Oliveira*, Gabriel Barsotti*, Victor Seabra*, Camila Rodrigues*, Marcelo Silveira*, Bernardo Reichert*, Lúcia Andrade*

*University of Sao Paulo School of Medicine

Background: Prior to April 2017, the Brazilian cities of Rio de Janeiro and São Paulo, which have a collective population of 32 million, were not deemed to be at risk for yellow fever (YF) virus transmission. Here, we describe severe cases of YF treated during a recent YF outbreak affecting both cities.

Methods: Between December 2017 and April 2018, 100 patients with severe YF were referred to Hospital das Clínicas, a tertiary care hospital in the Metropolitan area of São Paulo. Of the 74 who developed AKI (mean age, 45.5±15.1 years), 87.8% needed mechanical ventilation (MV), 87.8% needed vasopressors, 93.2% needed RRT, and 77% died. We compared survivors and nonsurvivors. Data are median [interquartile range], mean±SEM or percentage.

Results: On ICU day 1 (ICUD1), survivors and nonsurvivors did not differ in Simplified Acute Physiology Score, urea or creatinine; nor did they differ in water balance, blood transfusion, sodium, albumin, total bilirubin, hemoglobin, fibrinogen, urea or creatinine on RRT day 1 (RRTD1). However, on RRTD1, there were differences between survivors and nonsurvivors (p<0.05): urine output—395 [162-835] vs. 140 [0-450] ml/day; MV use—53 vs. 98%; vasopressor use—47 vs. 100%; AST—6631 [4873-7312] vs. 11,008 [6673-15,721] U/L; ALT—2587 [2189-4479] vs. 5069 [3204-7119] U/L; amylase—107 [81-147] vs. 187 [106-382] U/L; potassium—4.4±0.5 vs. 5.0±0.9 mEq/L; ionized calcium (iCa)—4.2±0.3 vs. 3.78±0.6 mg/dl; phosphorus—4 [2.3-5.1] vs. 6.5 [4-8.1] mg/dl; bicarbonate—19.3±4.0 vs. 14.6±5.3 mEq/L; international normalized ratio (INR)—1.7 [1.4-2.0] vs. 2.6 [2-3.4]; factor V—51 [30-71] vs. 30 [17-42]%; ammonia—58 [52-91.5] vs. 101 [68-168] µmol/L; and continuous RRT—47 vs. 93%. Univariate analysis showed that mortality correlated with MV (OR=49.8), AST (OR=1), ALT (OR=1), potassium (OR=3.3), iCa (OR=0.19), INR (OR=2.9) and ammonia (OR=1).

Apêndice 4: Aprovação do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Injúria Renal Aguda em pacientes com Febre Amarela durante a epidemia de 2017 -2019:
Estudo das características clínicas, e das alterações patológicas, moleculares e dometaboloma

Pesquisador: MARCIA FERNANDA ARANTES DE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 13380619.2.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.401.962

Apresentação do Projeto:

Trata-se do projeto intitulado "Injúria Renal Aguda em pacientes com Febre Amarela durante a epidemia de 2017 -2019: Estudo das características clínicas, e das alterações patológicas, moleculares e do metaboloma", número CAAE: 13380619.2.0000.0068.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar as características clínico-laboratoriais, características das terapias dialíticas quando presentes, do metaboloma urinário, e alterações histológicas e morfológicas renais dos pacientes portadores de febre amarela com IRA admitidos no Hospital das Clínicas, em período determinado (2017 – 2019).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Estudo transversal, retrospectivo, sem implicações para os pacientes. Risco mínimo quanto à quebra de confidencialidade, porém com procedimentos descritos como adequados para evitá-la.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo retrospectivo, para analisar pacientes internados em um centro, com diagnóstico de febre amarela e insuficiência renal aguda (IRA). Serão incluídos todos os pacientes admitidos com o diagnóstico de febre amarela grave e maligna, que apresentavam IRA (creatinina maior que 1,2 mg/dL) e de acordo com os critérios pré-estabelecidos para internação no Hospital

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



**USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA**



Continuação do Parecer: 3.401.962

das Clínicas da Universidade São Paulo entre dezembro de 2017 e abril de 2019. O pesquisador estima tamanho da amostra em 140. Os dados a serem coletados estão bem definidos, assim como os critérios para admissão hospitalar, na ocasião do diagnóstico. A metodologia de coleta e análise de dados está bem descrita, compatível com o tipo de estudo. Quanto a análise de material da urina, e de material anatomo- patológico, serão analisados os dados de estudo prévio, já aprovado, e cedidos pelo pesquisador.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O presente estudo dispensa a necessidade de TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto aprovado, sem objeções.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1306459.pdf	08/05/2019 08:49:30		Aceito
Folha de Rosto	folho_de_rosto.pdf	08/05/2019 08:48:50	MARCIA FERNANDA ARANTES DE OLIVEIRA	Aceito
Orçamento	custos.pdf	08/04/2019 16:49:39	MARCIA FERNANDA ARANTES DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Projetoassinado_Dra_Marcia.pdf	08/04/2019 16:48:36	MARCIA FERNANDA ARANTES DE OLIVEIRA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_ausencia.pdf	26/03/2019 11:15:47	MARCIA FERNANDA ARANTES DE OLIVEIRA	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.401.962

Declaração de Pesquisadores	Carta_de_Compromisso_Doutorado.pdf	26/03/2019 11:13:13	MARCIA FERNANDA ARANTES DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Carta_da_aprovacao.pdf	26/03/2019 11:12:30	MARCIA FERNANDA ARANTES DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Bioo.pdf	26/03/2019 11:12:05	MARCIA FERNANDA ARANTES DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Bio.pdf	26/03/2019 11:11:53	MARCIA FERNANDA ARANTES DE OLIVEIRA	Aceito
Cronograma	Cronograma.pdf	26/03/2019 11:06:11	MARCIA FERNANDA ARANTES DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	18/03/2019 09:46:01	MARCIA FERNANDA ARANTES DE OLIVEIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 19 de Junho de 2019

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Risk Factors for Acute Kidney Injury and Death in Patients Infected With the Yellow Fever Virus During the 2018 Outbreak in São Paulo, Brazil



Márcia Fernanda Arantes¹, Victor Faria Seabra¹, Paulo Ricardo Gessolo Lins¹, Camila Eleuterio Rodrigues¹, Bernardo Vergara Reichert¹, Marcelo Augusto Duarte Silveira¹, Ho Yeh Li², Luiz Marcelo Malbouisson³ and Lúcia Andrade¹

¹Division of Nephrology, Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil; ²Intensive Care Unit, Department of Infectious and Parasitic Diseases, Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil; and ³Division of Anesthesiology, Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil

Introduction: There have been few studies investigating acute kidney injury (AKI) in patients with yellow fever (YF). The objective of this study was to identify the risk factors for AKI and death in such patients.

Methods: We evaluated 95 consecutive critically ill adult patients with the sylvatic form of YF, as confirmed by reverse-transcriptase polymerase chain reaction, in Brazil. The outcome measures were AKI (as defined by Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO] criteria) and in-hospital death.

Results: Of the 95 patients, 73 (76.8%) had AKI and 59 (62.1%) died from it. A total of 70 patients (73.7%) required dialysis because of AKI. After adjusting for age, sex, and the Simplified Acute Physiology Score 3 (SAPS 3), we found that elevated fractional excretion of sodium and requiring dialysis were independent risk factors for in-hospital mortality and that proteinuria correlated with AKI-associated mortality.

Conclusion: Our findings indicate that, in patients with sylvatic YF, AKI is common and is associated with significant mortality. The data presented here could prove useful for improving understanding of the pathogenesis of AKI in YF and informing decisions regarding the care of the affected patients.

Kidney Int Rep (2022) 7, 601–609; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.12.021>

KEYWORDS: acute kidney injury; hospital mortality; renal dialysis; yellow fever

© 2021 International Society of Nephrology. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

YF is an epidemic-prone mosquito-borne disease that typically manifests as influenza-like illness, being self-limited in most cases. Up to 25% of individuals infected with the YF virus (YFV) develop severe or fulminant multisystem YF owing to an imbalance between the immune and inflammatory responses, the reported lethality of that form of the disease being 60%.^{1,2} AKI has been identified as a major risk factor for YF-related mortality.³ Nevertheless, there have been few studies evaluating the frequency of, risk factors for, and clinical course of YF-associated AKI.⁴ Most of the existing information on YF-associated AKI is

from case reports, small case series, or small experimental studies.^{5,6}

A number of risk factors have been implicated in the development of AKI in critically ill patients with YF, such factors including hemodynamic instability/shock, glomerular/vascular deposition of fibrin, an unbalanced inflammatory response, direct effects of YF viruses on the kidney tissue, and bilirubin-induced tubular toxicity.⁷ Histologic studies of patients with YF have revealed that the disease results in mild proliferation of mesangial cells, swelling of the endothelial cells, fibrinogen deposition in the glomerular capillary loops, interstitial/tubular cell edema, bile staining, and granular/hyaline casts in the distal tubules.^{8,9} In patients who died from YF, the YFV-specific antigen has been detected by immunohistochemistry in the kidneys, which is suggestive of direct viral injury.³ Acute tubular necrosis, interstitial nephritis, and glomerular injury, including viral mRNA in the kidney tissue,

Correspondence: Lúcia Andrade, Division of Nephrology, Hospital das Clínicas, University of São Paulo School of Medicine, Av. Dr. Arnaldo, 455, 3º andar, sala 3310, São Paulo, SP 01246-903, Brazil. E-mail: luciacan@usp.br

Received 12 September 2021; revised 23 November 2021; accepted 13 December 2021; published online 22 December 2021

have also been observed in necropsy studies of YFV-infected monkeys.^{10,11}

Here, we present the clinical and biochemical characteristics of AKI in critically ill patients infected with YFV during the 2018 outbreak in the city of São Paulo, Brazil. We also address aspects of the dialysis therapy and outcomes among those patients.

METHODS

In São Paulo, Brazil, the largest city in Latin America, there was an outbreak of sylvatic YF from December 2017 to May 2018. During that period, a referral system was established, in which critically ill patients with suspected or confirmed YF were admitted to the Hospital das Clínicas of the University of São Paulo School of Medicine. To be transferred to one of the intensive care units (ICUs) of the hospital, patients needed to be ≥ 18 years of age and to have developed sudden-onset high fever accompanied by jaundice or bleeding, with at least one of the following features: serum aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase level > 3000 U/l; prothrombin international normalized ratio > 1.5 ; platelet count $< 90,000/\text{mm}^3$; AKI; encephalopathy; or hemodynamic instability.

After admission, YFV infection was confirmed by reverse-transcriptase polymerase chain reaction, serology, or both, in blood samples. The diagnosis of AKI, as defined in the KDIGO clinical practice guideline, was based solely on an increase in serum creatinine (SCreat) level from baseline to 72 hours after ICU admission. Urine output was measured on the first day of dialysis.

To reduce delays in management and improve treatment efficacy, renal replacement therapy was used if the SCreat level was ≥ 2.0 mg/dl or urine volume was < 0.5 ml/kg per hour in an 8-hour period, in the presence of at least one of the following: vasoactive drug use; mechanical ventilation; noninvasive ventilation with a fraction of inspired oxygen $> 40\%$; pulmonary congestion; bleeding; positive fluid balance; encephalopathy; ammonia level ≥ 100 $\mu\text{mol/l}$; and bicarbonate level ≤ 15 mEq/l. This protocol was created by our AKI group.

The choice between sustained low-efficiency dialysis and continuous venovenous hemodialysis (CVVHD) as the initial renal replacement therapy modality was based on the clinical profile of the patient, with special attention being paid to the hemodynamic status, presence of encephalopathy, and correction of acidosis. Complete recovery of renal function was defined as a postdischarge SCreat level $\leq 10\%$ higher than baseline. If there was no reliable baseline SCreat level on record,

we used the lowest SCreat level obtained during hospitalization or we estimated the baseline SCreat level using the Modification of Diet in Renal Disease formula with an assumed glomerular filtration rate of 75 ml/min per 1.73 m² for all patients. The SCreat level was used to diagnose and stage AKI on the basis of the KDIGO criteria. We also evaluated SCreat level at 3, 6, 9, and 12 months after hospital discharge. All dialysis sessions were analyzed in terms of the renal replacement therapy method (CVVHD or sustained low-efficiency dialysis), catheter insertion site, duration, electrolyte concentration, and volume removed. We also calculated the SAPS 3, as a predictor of in-hospital mortality, including the Sequential Organ Failure Assessment score, the Model for End-Stage Liver Disease score, and the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score.

The study protocol (reference number 3.401.962) was approved by the local institutional review board. Because of the observational (noninterventional), retrospective nature of the study, with guaranteed confidentiality, the requirement for informed consent was waived. All analyses were based on the laboratory tests performed at admission or within the first 48 hours after admission.

Statistical Analysis

Continuous variables were described as mean and SD if they followed a normal distribution and as median and interquartile range (IQR) if they had an asymmetric distribution. The Shapiro–Wilk test was used to test for normality of the data distribution. Comparisons between groups, namely survivors versus non-survivors and AKI versus no AKI, were made with a Student *t* test or the Mann–Whitney *U* test for continuous variables and with the χ^2 test or Fisher exact test for categorical variables.

Multivariable logistic regression analyses were performed to evaluate the association of clinical and biochemical variables with the outcome of in-hospital death. Results are displayed as odds ratios (ORs) and 95% CIs. The level of statistical significance was established at $P < 0.05$. We constructed a Kaplan–Meier curve for survival since hospital admission. Statistical analyses were performed with R software (version 3.2.5; R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and the Predictive Analytics Software package, version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTS

From 2017 to 2018, a total of 1470 suspected cases of YF were reported in the Metropolitan Area of São Paulo. Among those 1470 cases, YFV infection was confirmed in 571 (38.8%). Among the 513 patients (89.8%) who

Table 2. Logistic regression analysis of the association between fractional excretion of sodium and in-hospital mortality

Variables	Risk			
	Crude		Adjusted	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
FeNa^a				
Quartile 2 (0.65–2.91)	3.5 (0.86–16.31)	0.09 ^b	4.68 (1.01–25.82)	0.058 ^b
Quartile 3 (2.91–6.78)	6.42 (1.54–31.77)	0.015 ^b	3.54 (0.70–20.02)	0.134 ^b
Quartile 4 (6.78–63.8)	17.5 (3.73–110.57)	<0.001 ^b	13.50 (2.42–103.75)	0.006 ^b
Age			1.03 (0.99–1.08)	0.19
SAPS 3			1.03 (0.99–1.08)	0.17
Sex			4.52 (0.89–27.66)	0.08

FeNa, fractional excretion of sodium; OR, odds ratio; SAPS 3, Simplified Acute Physiology Score 3.

^aRestricted to the 71 patients in whom FeNa was measured.

^bVersus quartile 1.

The univariate analysis revealed that in-hospital mortality correlated with the following variables ($P < 0.001$ for all): SAPS 3 (OR $\frac{1}{4}$ 1.01; 95% CI: 1.005–1.019); mechanical ventilation (OR $\frac{1}{4}$ 6.44; 95% CI: 3.19–13.006); amylase (OR $\frac{1}{4}$ 1.006; 95% CI: 1.003–1.009); ammonia (OR $\frac{1}{4}$ 1.014; 95% CI: 1.008–1.020); aspartate aminotransferase (OR $\frac{1}{4}$ 1; 95% CI: 1.000–1.000); alanine aminotransferase (OR $\frac{1}{4}$ 1; 95% CI: 1.000–1.000); lactate (OR $\frac{1}{4}$ 1.038; 95% CI: 1.019–1.057); lactate dehydrogenase (OR $\frac{1}{4}$ 1; 95% CI: 1.000–1.000); potassium (OR $\frac{1}{4}$ 1.27; 95% CI: 1.14–1.41); and phosphorus (OR $\frac{1}{4}$ 1.26; 95% CI: 1.14–1.39).

In the multivariate analysis, requiring dialysis was associated with in-hospital mortality (crude OR $\frac{1}{4}$ 29.3; 95% CI: 8.69–137.13, $P < 0.001$). After adjusting for the SAPS 3, age, and sex, we found that requiring dialysis was still clearly an independent risk factor for in-hospital mortality (OR $\frac{1}{4}$ 15.58; 95% CI: 4.23–76.57, $P < 0.001$), as was the fractional excretion of sodium (Table 2).

AKI Characteristics

A nephrology consultation was requested for 73 (76.8%) of the 95 patients evaluated. Of those patients, 70 presented AKI at ICU admission and the 3 remaining patients had developed AKI during the ICU stay.

The median hospital stay was longer for patients with AKI than for those with normal renal function—29 days (IQR: 11–184 days) versus 7 days (IQR: 3–13 days)—and the difference was statistically significant ($P \frac{1}{4}$ 0.005). The clinical and biochemical characteristics of the AKI and non-AKI groups are found in Table 3. Urinalysis was performed in 57 (78.1%) of the 73 patients in the AKI group and in 19 (86%) of the 22 patients in the non-AKI group. Proteinuria level >1 g/g urinary creatinine was more common in the AKI group than in the non-AKI group (85.7% vs. 52.4%; $P \frac{1}{4}$ 0.005). In the AKI group, the mean proteinuria level was 4.7 \pm 6.2 g (range: 0–60 g) protein/g urinary

creatinine. Of the 57 patients in the AKI group who submitted to urinalysis, 25 (43.8%) presented with nephrotic proteinuria. Granular casts were identified in 47.4% of the patients in the AKI group, compared with only 27.3% of those in the non-AKI group ($P \frac{1}{4}$ 0.095). For all 73 patients followed by the nephrology team, the KDIGO criteria were used at ICU admission, the AKI thus being classified as stage 0 in 8 patients (11.0%), stage 1 in 9 (12.3%), stage 2 in 6 (8.2%), and stage 3 in 50 (68.5%).

There were 7 patients who underwent liver transplantation, and 4 (57.1%) of those patients died in the postoperative period. The molecular adsorbent recirculating system was used, as a bridge to liver transplantation, in 4 patients.

AKI-Associated Mortality

Of the 73 patients with AKI, 58 (79.5%) died. Among those patients, in-hospital mortality was found to be associated with mechanical ventilation, a high Sequential Organ Failure Assessment score, vasopressor use, and a high international normalized ratio, together with low factor V activity, low bicarbonate level, low ionized calcium level, low urine output, and high levels of ammonia, amylase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, potassium, phosphorus, lactate, and lactate dehydrogenase (Table 4). We found that proteinuria level >2.6 mg/g creatinine at ICU admission and a KDIGO stage of 2 or 3 were associated with higher mortality.

Dialysis

Of the 95 patients evaluated, 70 (74%) required dialysis, corresponding to 95% of the 73 YFV-infected patients followed by the nephrology team. Furthermore, 1 pregnant woman died from AKI before the nephrology consultation, and another patient died before starting dialysis. Applying the KDIGO criteria on the day of the first dialysis session, we classified the AKI as stage 0 in 3 patients (4.1%), stage 1 in 1 (1.4%),

Table 4. Clinical and biochemical characteristics of patients with yellow fever admitted to the intensive care unit and followed by the nephrology team

Characteristics	Survivors (n = 15)	Nonsurvivors (n = 58)	P	All (N = 73)
Age (yr), mean ± SD	42.2 ± 15.6	46.1 ± 14.8	0.392	45.3 ± 14.9
Male sex, n (%)	11 (73.3)	52 (89.7)	0.199	63 (86.3)
BMI (kg/m ²), mean ± SD	24.8 ± 3.39	26.1 ± 4.25	0.223	25.8 ± 4.10
SOFA score, ^a median (IQR)	8.00 (5.50–12.0)	10.0 (8.00–15.0)	0.048	10.0 (8.00–13.0)
SAPS 3, ^a median (IQR)	64.0 (52.0–72.0)	62.0 (54.2–79.2)	0.848	62.0 (54.0–77.0)
APACHE II score, ^a median (IQR)	15.0 (11.5–18.5)	17.0 (13.0–24.0)	0.169	17.0 (11.8–21.0)
MELD score, ^a median (IQR)	31.5 (22.0–39.2)	41.0 (31.5–46.5)	0.008	39 (28.7–45.2)
Mechanical ventilation, n (%)	8 (53.3)	57 (98.3)	<0.001	65 (89.0)
Vasopressor use, n (%)	7 (47.0)	58 (100)	<0.05	65 (89.0)
Blood transfusion, n (%)	15 (100)	54 (93.1)	0.575	69 (94.5)
Plasmapheresis, n (%)	3 (20.0)	16 (27.6)	0.745	19 (26.0)
Albumin (g/dl), ^a median (IQR)	3.00 (2.65–3.30)	3.20 (2.73–3.50)	0.362	3.10 (2.70–3.50)
Amylase (IU/l), ^a median (IQR)	109 (81.5–166)	187 (105–385)	0.018	160 (97.0–329)
Ammonia (mmol/l), ^a median (IQR)	58.0 (51.2–94.5)	101 (69.0–155)	0.005	97.0 (63.0–146)
Bilirubin (mg/dl), ^a median (IQR)	5.90 (2.66–7.38)	5.89 (4.53–7.85)	0.557	5.90 (4.49–7.82)
INR, ^a median (IQR)	1.76 (1.45–1.96)	2.61 (2.07–3.33)	0.001	2.46 (1.82–3.20)
Fibrinogen (mg/dl), ^a median (IQR)	101 (82.0–135)	89.0 (70.5–128)	0.444	91.0 (71.0–132)
Factor V activity (%), ^a median (IQR)	46.0 (29.0–76.5)	31.0 (17.8–42.2)	0.026	32.0 (19.0–49.0)
D dimer (ng/ml), ^a median (IQR)	7556 (2784–9918)	10,000 (6590–10,000)	0.174	9945 (5913–10,000)
AST (U/l), ^a median (IQR)	6792 (4938–7894)	11,009 (6632–15,818)	0.011	8633 (6437–14,562)
ALT (U/l), ^a median (IQR)	3587 (1970–4286)	5009 (3388–7238)	0.017	4212 (2880–6822)
Lipase (IU/l), ^a median (IQR)	225 (126–385)	272 (145–1038)	0.089	264 (128–858)
Lactate (mg/dl), ^a median (IQR)	19.0 (16.0–27.5)	38.0 (26.0–64.5)	<0.001	35.0 (22.2–54.0)
LDH (U/l), ^a mean ± SD	3151 ± 1110	4229 ± 1268	0.015	3953 ± 1307
CPK (U/l), ^a median (IQR)	524 (213–1288)	748 (422–1772)	0.130	668 (344–1405)
Sodium (mEq/l), ^a mean ± SD	136 (6.38)	136 (4.51)	0.627	136 (4.91)
Potassium (mEq/l), ^a mean ± SD	4.41 ± 0.52	5.03 ± 0.87	0.001	4.90 ± 0.85
Creatinine (mg/dl), ^a median (IQR)	3.91 (2.36–9.29)	5.52 (3.00–8.16)	0.497	5.17 (2.73–8.37)
Urea (mg/dl), ^a median (IQR)	107 (47–144)	116 (72–156)	0.476	112 (64.75–210)
Serum pH, ^a median (IQR)	7.35 (7.30–7.41)	7.34 (7.24–7.39)	0.360	7.34 (7.27–7.40)
Bicarbonate (mEq/l), ^a mean ± SD	18.7 ± 4.03	14.6 ± 5.49	0.003	15.4 ± 5.45
Ionized calcium (mg/dl), ^a mean ± SD	4.24 ± 0.37	3.79 ± 0.60	0.001	3.88 ± 0.59
Phosphorus (mg/dl), ^a median (IQR)	4.40 (3.75–5.30)	6.70 (4.00–8.10)	0.017	5.50 (3.88–7.82)
Chloride (mEq/l), ^a mean ± SD	103 ± 7.69	101 ± 9.17	0.298	101 ± 8.89
Hemoglobin (g/dl), ^a median (IQR)	13.0 (11.7–14.8)	14.2 (12.9–15.5)	0.061	14.1 (12.5–15.3)
Leukocytes (cells/mm ³), ^a median (IQR)	4480 (3275–6806)	4644 (2612–7278)	0.881	4529 (2790–7280)
Platelets (×10 ³ /mm ³), ^a median (IQR)	61.0 (50.5–83.5)	76.0 (52.2–91.0)	0.457	74.0 (52.0–91.0)
CRP (mg/dl), ^a median (IQR)	6.00 (4.10–14.2)	8.60 (4.30–13.8)	0.510	8.25 (4.25–14.0)
FeNa (%), ^a median (IQR)	4.40 (2.51–6.23)	4.42 (1.96–9.68)	0.687	4.42 (1.96–8.38)
RRT required, n (%)	14 (93.3)	58 (100)	0.205	72 (98.6)

ALT, alanine aminotransferase; APACHE II, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; AST, aspartate aminotransferase; BMI, body mass index; CPK, creatine phosphokinase; CRP, C-reactive protein; FeNa, fractional excretion of sodium; INR, international normalized ratio; IQR, interquartile range; LDH, lactate dehydrogenase; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; RRT, renal replacement therapy; SAPS 3, Simplified Acute Physiology Score 3; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

^aAt intensive care unit admission.

Dialysis was initiated within the first 12 hours after hospital admission in 34 (48.6%) of the 70 patients dialyzed, and only 6 (8.6%) underwent dialysis >48 hours after admission. The dialysis method was changed in 30 (42.9%) of the cases, with 19 (63.3%) being switched from sustained low-efficiency dialysis to CVVHD because of rapid clinical worsening.

The median duration of the CVVHD sessions was 42 hours (IQR: 17–127 hours), and the median volume removed was 43 ml/h (IQR: 12–82 ml/h), translating to final hourly ultrafiltration values ranging from 0.00 ml/kg to 1.50 ml/kg of the admission body weight. Table 5 compares the survivors and nonsurvivors among the

patients on dialysis. Supplementary Figure S1 reveals the Kaplan–Meier curve for survival since hospital admission, comparing the patients who required dialysis with those who did not.

Renal Function Recovery

Of the 15 patients who survived, 14 required dialysis during hospitalization but not after discharge. There was only one who progressed to end-stage renal disease, and, at this writing, that patient is undergoing dialysis 3 times a week at our dialysis facility. We followed 12 of the 15 patients after hospital discharge. The median time to AKI recovery (time from the first

Table 5. Clinical and biochemical characteristics of patients with yellow fever-induced acute kidney injury undergoing dialysis in the intensive care unit (n = 70): survivors versus nonsurvivors

Characteristics	Survivors (n = 12)	Nonsurvivors (n = 58)
Vasopressor use, ^a n (%)	3 (25.0)	24 (41.3)
ALT (U/l), ^a median (IQR)	3587 (2189–4479)	5009 (3204–7119)
AST (U/l), ^a median (IQR)	6631 (4873–7312)	11,008 (6673–15,721)
Bicarbonate (mEq/l), ^a mean ± SD	18.3 ± 4.0	14.6 ± 5.3
Phosphorus (mg/dl), ^a median (IQR)	4 (2.3–5.1)	6.5 (4.0–8.1)
Mechanical ventilation, ^a n (%)	8 (66.6)	53 (91.3)
Ionized calcium (mg/dl), ^a mean ± SD	4.2 ± 0.3	3.78 ± 0.6
Ammonia (mmol/l), ^a median (IQR)	58 (52.0–91.5)	101 (68–168)
Potassium (mEq/dl), ^a mean ± SD	4.4 ± 0.5	5.0 ± 0.9
Amylase, ^a median (IQR)	107 (81–147)	187 (106–382)
LDH (U/l), ^a mean ± SD	3024 ± 1260	4177 ± 1283
INR, ^a median (IQR)	1.7 (1.4–2.0)	2.6 (2.0–3.4)
Factor V activity (%), ^a median (IQR)	51 (30–71)	30 (17–42)
Continuous RRT, ^a n (%)	8 (66.6)	53 (91.3)
Urine output (ml/24 h), ^a median (IQR)	395 (162–835)	140 (0–450)

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; INR, international normalized ratio; IQR, interquartile range; LDH, lactate dehydrogenase; RRT, renal replacement therapy.

^aP < 0.05.

^bBefore the start of dialysis.

dialysis session to discharge from nephrology) was 24 days (IQR: 10–38 days). The mean SCreat level at 30, 60, 90, 180, and 365 days after hospital discharge was 1.05 ± 0.29, 1.14 ± 0.42, 1.09 ± 0.42, 1.08 ± 0.40, and 1.03 ± 0.30 mg/dl, respectively. All but one of the 15 patients had complete recovery of renal function.

DISCUSSION

There is a paucity of data regarding AKI in YFV infection. In patients with YF, early renal changes have been found and AKI is most often observed before death.³ In one recent study, also conducted in Brazil, an SCreat level ≥ 1.2 mg/dl was found to be an independent risk factor for mortality among patients with YF.¹²

In cases of YF, renal dysfunction develops between the fifth and seventh days after symptom onset, mainly in severe cases, including those that evolve to azotemia, proteinuria, or anuria.¹³ Plasma urea levels >100 mg/dl have been associated with higher mortality in YF.¹⁴ As previously mentioned, the possible pathophysiological mechanisms of YF include hemodynamic instability/shock, glomerular/vascular deposition of fibrin, an unbalanced inflammatory response, the direct effects of YFVs on the kidney tissue, and bilirubin-induced tubular toxicity.⁷ An autopsy study, also conducted at our hospital during the 2018 outbreak, revealed that acute tubular necrosis and mesangial proliferative glomerulonephritis were the main kidney alterations responsible for AKI development in YFV-infected patients.¹⁵ Other studies have revealed that YFV can be detected in the semen and urine up to 21 days after the onset of symptoms, which suggests that the genitourinary tract is a persistent reservoir of the virus.^{16,17}

In an autopsy study, Duarte-Neto et al.¹⁷ analyzed 4 of the fatal cases of YF among the patients treated at our hospital during the 2018 outbreak. Those authors described pathologic findings similar to ours, including YF antigens detectable by immunohistochemistry in the tubular cells. They also reported a novel finding: YF RNA detectable by reverse-transcriptase polymerase chain reaction in human kidney tissue samples.

In the present study, dialysis and mechanical ventilation were found to be risk factors for mortality. Liver failure, as indicated by the Model for End-Stage Liver Disease score, liver enzyme levels, lactate dehydrogenase level, and factor V activity, underscores the importance of hemorrhagic events owing to fulminant liver failure in YF-associated mortality. Lipase level was also found to be an independent risk factor for in-hospital mortality, which indicates that pancreatitis is a relevant event in the outcome of YF. The high prevalence of pancreatitis in our sample was a surprising finding, which has been attributed to worse outcomes in patients with YF.^{18,19}

In our study, imbalances in serum electrolyte levels, such as elevated phosphorus, elevated potassium, and low calcium, were also correlated with mortality. That is probably due to severe YF-induced multiorgan cellular injury mainly affecting the liver, striated muscle, and kidneys. We also found that acidosis and elevated lactate levels correlated with disease severity, with some patients presenting very low levels of serum bicarbonate even in the presence of hemodynamic stability.

The predominance of males among our patients who died from YF might be explained by the greater exposure to YF vectors and lower vaccination rate

among men. As expected, age and severity scores (Sequential Organ Failure Assessment, SAPS 3, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, and Model for End-Stage Liver Disease) were independent variables that had a negative impact on the clinical outcomes. In a recent study involving >200 patients with laboratory-confirmed YF of varying clinical severities,²⁰ advanced age, male sex, leukocytosis, elevated aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase level, elevated total bilirubin level, elevated creatinine level, altered prothrombin time, and increased plasmatic RNA viral load were found to be predictors of mortality, similar to what was found in the present study.

Among the patients followed by our nephrology team (i.e., the patients with AKI), urinalysis revealed leukocyturia, hematuria, cylindruria, and proteinuria. Nephrotic proteinuria, possibly related to glomerular injury, was identified in 44% of the samples. Previous studies have revealed that patients with YF have glomerular injury with basement membrane duplication, together with mesangial proliferative glomerulonephritis, acute tubular necrosis, and interstitial nephritis.^{2,15,21}

Despite the renal tubular injury, urine density and urinary pH were normal in our patient sample. These findings should not be underestimated, because glomerular injury (probably caused by the virus) is a major indicator of severity (mortality being 84% in this scenario). Future studies should address the pathophysiological mechanisms of YF-induced glomerular injury and its impact on mortality, which remains unclear.

In our patient sample, the survivors had lower fractional excretions of sodium and potassium, suggestive of renal tubular integrity. In contrast, all the patients who were followed by the nephrology team presented higher fractional excretions of sodium and potassium, which are suggestive of acute tubular injury, and urine output at admission was lower in the nonsurvivors.

We also found that the use of CVVHD was associated with higher in-hospital mortality, which was attributed to the fact that the patients requiring that dialysis modality presented with a worse clinical picture (hemodynamic instability) at ICU admission. Nevertheless, long-term follow-up failed to reveal a difference between CVVHD and sustained low-efficiency dialysis, in terms of the mortality rate. Fewer than half of our patients were submitted to dialysis within the first 12 hours after hospital admission. That could be explained by the fact that the patients would need to receive plasma and platelets before insertion of the dialysis

catheter. We hypothesize that the delay in starting dialysis had an impact on survival.

To our knowledge, ours is the first study to report the frequency of, risk factors for, and clinical course of YF-associated AKI and being the first to evaluate postdischarge renal function in YFV-infected patients with AKI. After 3 months from hospital discharge, complete recovery of renal function was achieved in 75% of the AKI survivors, with only one of whom remained dialysis dependent. We found no association between previous renal dysfunction and partial recovery of renal function after YF-associated AKI. Although all of our patients with AKI presented proteinuria at ICU admission, only one still had proteinuria after renal recovery. In that patient, renal biopsy results revealed IgA nephropathy. The remaining 25% of the AKI survivors achieved late partial recovery of renal function, which indicates that there is a need for longer follow-up periods in such patients.

CONCLUSION

In summary, the severe form of YF progresses rapidly and leads to multiple organ failure, with a high mortality rate. In our study, death occurred only in the patients who developed AKI. It is likely that the development of AKI in patients with YF involves multiple mechanisms, including hemodynamic instability, liver failure, and a direct effect of YFV on the kidney. Our findings suggest that certain clinical and biochemical indicators can help clinicians recognize potentially fatal cases of YF. In YFV-infected patients who develop AKI, renal function should be monitored after hospital discharge.

DISCLOSURE

All the authors declared no competing interests.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

MFA and LA conceived and designed the study. MFA, CER, BVR, MADS, HYL, LMM, and LA were involved in data collection. VFS and PRGL analyzed the data and prepared the figures and tables. MFA and LA wrote the manuscript, and all coauthors revised and approved it.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

[Supplementary File \(PDF\)](#)

Figure S1. Survival curve of patients with yellow fever-induced acute kidney injury undergoing dialysis in the intensive care unit: survivors versus nonsurvivors.

REFERENCES

- da Costa Vasconcelos PF. Febre amarela (yellow fever). *Rev Soc Bras Med Trop.* 2003;36:275–293. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822003000200012>
- Gardner CL, Ryman KD. Yellow fever: a reemerging threat. (Special Issue: Emerging pathogens.). *Clin Lab Med.* 2010;30:237–260. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2010.01.001>
- De Brito T, Siqueira SA, Santos RT, Nassar ES, Coimbra TL, Alves VA. Human fatal yellow fever. Immunohistochemical detection of viral antigens in the liver, kidney and heart. *Pathol Res Pract.* 1992;188:177–181. [https://doi.org/10.1016/S0344-0338\(11\)81176-3](https://doi.org/10.1016/S0344-0338(11)81176-3)
- Burdmann EA. Flaviviruses and kidney diseases. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2019;26:198–206. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.01.002>
- Engelmann F, Josset L, Girke T, et al. Pathophysiologic and transcriptomic analyses of viscerotropic yellow fever in a rhesus macaque model. *PLoS Negl Trop Dis.* 2014;8:e3295. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003295>
- Jones EM, Wilson DC. Clinical features of yellow fever cases at Vom Christian Hospital during the 1969 epidemic on the Jos Plateau, Nigeria. *Bull World Health Organ.* 1972;46:653–657.
- Burdmann EA, Jha V. Acute kidney injury due to tropical infectious diseases and animal venoms: a tale of 2 continents. *Kidney Int.* 2017;91:1033–1046. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.051>
- Lima EQ, Nogueira ML. Viral hemorrhagic fever-induced acute kidney injury. *Semin Nephrol.* 2008;28:409–415. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2008.04.009>
- Monath TP, Barrett AD. Pathogenesis and pathophysiology of yellow fever. *Adv Virus Res.* 2003;60:343–395. [https://doi.org/10.1016/s0065-3527\(03\)60009-6](https://doi.org/10.1016/s0065-3527(03)60009-6)
- de Azevedo Fernandes NCC, Cunha MS, Guerra JM, et al. Outbreak of yellow fever among nonhuman primates. *Espirito Santo, Brazil.* 2017;23:10–13. <https://doi.org/10.3201/eid2312.170685>
- Leal SG, Romano APM, Monteiro RV, de Melo CB, da Costa Vasconcelos PF, de Castro MB. Frequency of histopathological changes in howler monkeys (*Alouatta* sp.) naturally infected with yellow fever virus in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016;49:29–33. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0363-2015>
- Ribeiro AF, Cavalin RF, Suleiman JMAH, et al. Yellow fever: factors associated with death in a hospital of reference in infectious diseases, São Paulo, Brazil, 2018. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;101:180–188. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.18-0882>
- Lopes RL, Pinto JR, da Silva Junior GB, Santos AKT, Souza MTO, Daher EdeF. Kidney involvement in yellow fever: a review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2019;61:1–11. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201961035>
- Tuboi SH, Costa ZGA, da Costa Vasconcelos PF, Hatch D. Clinical and epidemiological characteristics of yellow fever in Brazil: analysis of reported cases 1998–2002. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2007;101:169–175. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2006.04.001>
- Duarte-Neto AN, Monteiro RAde A, Johnsson J, et al. Ultra-sound-guided minimally invasive autopsy as a tool for rapid post-mortem diagnosis in the 2018 Sao Paulo yellow fever epidemic: correlation with conventional autopsy. *PLOS Negl Trop Dis.* 2019;13:1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007625>
- Barbosa CM, Di Paola N, Cunha MP, et al. Yellow fever virus RNA in urine and semen of convalescent patient, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2018;24:176–178. <https://doi.org/10.3201/eid2401.171310>
- Duarte-Neto AN, Cunha Mdos P, Marcilio I, et al. Yellow fever and orthotopic liver transplantation: new insights from the autopsy room for an old but re-emerging disease. *Histopathology.* 2019;75:638–648. <https://doi.org/10.1111/his.13904>
- Casadio LVB, Salles APM, Malta FDM, et al. Lipase and factor V (but not viral load) are prognostic factors for the evolution of severe yellow fever cases. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2019;114:1–8. <https://doi.org/10.1590/0074-02760190033>
- Chen Z, Liu L, Lv Y, et al. A fatal yellow fever virus infection in China: description and lessons. *Emerg Microbes Infect.* 2016;5:e69. <https://doi.org/10.1038/emi.2016.89>
- Kallas EG, D'Elia Zanella LGFAB, Moreira CHV, et al. Predictors of mortality in patients with yellow fever: an observational cohort study [published correction appears in *Lancet Infect Dis.* 2019;19:750–58]. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:750–758. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30125-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30125-2)
- Oudart JL, Rey M. Protéinurie, protéinémie et transaminasémies dans 23 cas de fièvre jaune confirmée [Proteinuria, proteinaemia, and serum transaminase activity in 23 confirmed cases of yellow fever]. *Bull World Health Organ.* 1970;42:95–102.

