

Impacto de um ano da pandemia COVID 19 na terapia renal substitutiva e no transplante renal em centro terciário no Sul do Brasil

One-year impact of COVID-19 pandemic on renal replacement therapy and kidney transplantation in a tertiary center in Southern Brazil

Autores

Pedro do Valle Teichmann¹ 
 Marina Oliboni Moschetta^{1,2} 
 Rodrigo Fontanive Franco^{1,2} 
 Alessandra Rosa Vicari^{1,2} 
 Gerson Luiz da Silva Nunes⁴ 
 Maria Angela Kalil Nader Lazzaretti⁵ 
 Miriam Gressler Gomes⁶ 
 Sílvia Maria Dorigoni⁷ 
 Paulo Roberto Dall'Agnol⁸ 
 Adriana Klafke⁹ 
 Fernando Saldanha Thomé^{1,3,10} 
 Fábio Spuldaro¹¹ 
 Homero Agra¹² 
 Rafael de Almeida¹³ 
 Darlan Martins Lara¹⁴ 
 Andrea Carla Bauer^{1,2,3} 
 Cristina Karhol^{1,2,3,15} 
 Roberto Ceratti Manfro^{1,2,3} 

¹Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Divisão de Nefrologia, Porto Alegre, RS, Brasil.

²Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Divisão de Transplante, Porto Alegre, RS, Brasil.

³Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Porto Alegre, RS, Brasil.

⁴Clínica de Hemodiálise Campo Bom, Campo Bom, RS, Brasil.

⁵Clínica do Rim de Alvorada, Alvorada, RS, Brasil.

⁶Centro Nefrológico de Taquara, Taquara, RS, Brasil.

⁷Clínica de Hemodiálise de São Leopoldo, São Leopoldo, RS, Brasil.

⁸Fundação Hospitalar Santa Terezinha, Clínica Renal Erechim, Erechim, RS, Brasil.

⁹Hospital São Vicente de Paulo, Hemodiálise Osório, Osório, RS, Brasil.

¹⁰Instituto de Doenças Renais, Porto Alegre, RS, Brasil.

¹¹Centro de Dialise e Transplante, Porto Alegre, RS, Brasil.

¹²UNI-RIM, Clínica de Doenças Renais, Santa Cruz, RS, Brasil.

¹³Serviço de Nefrologia, Santa Casa de Pelotas, RS, Brasil.

¹⁴Hospital de Caridade de Carazinho, Centro de Nefrologia, Carazinho, RS, Brasil.

¹⁵Centro de Prevenção e Tratamento de Doenças Renais, Novo Hamburgo, RS, Brasil.

Data de submissão: 24/02/2022.

Data de aprovação: 12/07/2022.

Data de publicação: 12/09/2022.

Correspondência para:

Roberto C. Manfro.

E-mail: rmanfro@hcpa.edu.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2022-0034pt>

RESUMO

Introdução: Pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) e receptores de transplante renal (RTR) apresentam múltiplos fatores que podem aumentar o risco de óbito por doença do coronavírus 2019 (COVID-19). Este estudo teve como objetivo avaliar incidência e impacto da COVID-19 em pacientes em TRS e RTR. **Métodos:** Entre Março de 2020 e Fevereiro de 2021, monitoramos a população em TRS de treze unidades de diálise que encaminham pacientes para transplante ao nosso centro, um hospital terciário no Sul do Brasil. No mesmo período, também monitoramos a incidência e mortalidade da COVID-19 em nossa população de RTR. Foram analisadas informações demográficas, clínicas e relacionadas à COVID-19. **Resultados:** Avaliamos 1545 pacientes nos centros de diálise, dos quais 267 (17,4%) foram infectados pela COVID-19 e 53 (19,9%) foram a óbito. Entre 275 pacientes na lista de espera para transplante renal, 63 (22,9%) foram infectados e sete (11,1%) foram a óbito. COVID-19 foi a principal causa de óbito (29,2%) entre pacientes na lista de espera. Dentre a população de 1360 RTR, 134 (9,85%) foram diagnosticados com COVID-19 e 20 (14,9%) foram a óbito. O número de transplantes renais diminuiu em 56,7% comparado ao mesmo período nos doze meses anteriores. **Conclusão:** No período do estudo, pacientes em TRS e RTR apresentaram alta incidência de COVID-19 e alta letalidade relacionada à COVID-19. O impacto nos pacientes na lista de espera para transplante foi menos pronunciado. A taxa de letalidade observada em ambas as coortes parece estar relacionada à idade, comorbidades e gravidade da doença.

Descritores: Transplante de Rim; SARS-CoV-2; COVID-19; Terapia de Substituição Renal.

ABSTRACT

Introduction: Patients on renal replacement therapy (RRT) and kidney transplant recipients (KTR) present multiple factors that may increase the risk of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19). This study aimed to evaluate the incidence and impact of COVID-19 in RRT patients and KTRs. **Methods:** Between March 2020 and February 2021, we monitored the RRT population of thirteen dialysis facilities that refer patients for transplantation to our center, a tertiary hospital in Southern Brazil. In the same period, we also monitor COVID-19 incidence and mortality in our KTR population. Demographical, clinical, and COVID-19-related information were analyzed. **Results:** We evaluated 1545 patients in the dialysis centers, of which 267 (17.4%) were infected by COVID-19 and 53 (19.9%) died. Among 275 patients on the kidney transplant waiting list, 63 patients (22.9%) were infected and seven (11.1%) died. COVID-19 was the leading cause of death (29.2%) among patients on the waiting list. Within the population of 1360 KTR, 134 (9.85%) were diagnosed with COVID-19 and 20 (14.9%) died. The number of kidney transplants decreased by 56.7% compared with the same period in the previous twelve months. **Conclusion:** In the study period, patients on RRT and KTRs presented a high incidence of COVID-19 and high COVID-19-related lethality. The impact on the patients on the transplant waiting list was less pronounced. The lethality rate observed in both cohorts seems to be related to age, comorbidities, and disease severity.

Keywords: Kidney Transplantation; SARS-CoV-2; COVID-19; Renal Replacement Therapy.



INTRODUÇÃO

O primeiro caso de COVID-19 foi relatado pelo governo chinês no final de Dezembro de 2019¹. Em Fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu a doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 como uma pandemia. No Brasil, o primeiro caso foi registrado em 26 de Fevereiro de 2020; no estado do Rio Grande do Sul (RS) em 29 de Fevereiro, e o primeiro óbito notificado nesse estado ocorreu em Março de 2020². Na maioria dos estados brasileiros, incluindo o RS, a COVID-19 atingiu números alarmantes, levando a uma grave crise de saúde pública³. Em um ano, houve 932.808 casos de COVID e 13.045 óbitos no estado do RS⁴.

Pacientes com doenças renais crônicas (DRC) em terapia renal substitutiva (TRS) tendem a ser mais velhos e apresentar diversas comorbidades. Estão expostos a ambientes de assistência médica (hospitais e clínicas de TRS), e geralmente precisam de meios de transporte público ou compartilhado para comparecer às sessões de hemodiálise⁵. Estes fatores aumentam a exposição e representam um desafio na manutenção do distanciamento social. Além disso, os receptores de transplante renal (RTR) são uma população de alto risco para complicações e óbito por COVID-19^{6,7}, principalmente devido a muitas comorbidades como hipertensão, diabetes, condições cardíacas e o estado necessário de imunossupressão, e também porque são afetados por condições metabólicas e inflamatórias^{6,8}.

No presente estudo, avaliamos o impacto de um ano da pandemia do SARS-CoV-2 na TRS e no transplante renal em um centro terciário localizado no estado do Rio Grande do Sul, Brasil, que se tornou um centro de referência no tratamento de casos graves de pacientes com COVID-19.

PACIENTES E MÉTODOS

PACIENTES EM TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

Clínicas e hospitais com unidades de diálise associadas ao programa de transplante renal do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) receberam um questionário estruturado sobre informações gerais e relacionadas à COVID-19 entre Março de 2020 e Fevereiro de 2021. Buscou-se as seguintes características: (a) demográficas: idade, sexo, raça; (b) características associadas à DRC-TRS: etiologia da DRC, tipo de TRS (hemodiálise [HD] ou diálise peritoneal [DP]); tempo na TRS; presença de comorbidades (hipertensão, diabetes,

doenças cardíacas, pulmonares e cerebrovasculares, hepatite B, hepatite C, cirrose hepática e infecção por HIV), e status da lista de espera para transplante (ativo ou não ativo); e (c) informações relacionadas à COVID-19: teste confirmatório (PCR, antígeno, sorologia), gravidade da doença, desfecho (melhora clínica sem internação hospitalar, internação com alta, internação na UTI, óbito). Somente pacientes sintomáticos com teste positivo para COVID-19 foram incluídos no estudo e os principais desfechos foram incidência da doença e mortalidade por COVID-19. A gravidade da doença foi classificada como leve em pacientes com sintomas que não exigiram internação hospitalar, moderada em pacientes que necessitaram de internação e grave em pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva. (UTI). Os pacientes foram acompanhados durante todo o período de estudo até o final de Abril de 2021.

RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL

Avaliamos a incidência e as infecções por COVID-19 em nossa população de RTR. Buscou-se as seguintes características: (a) demográficas: idade, sexo, raça, etiologia da DRC; (b) características associadas ao transplante renal: tipo de doador, tempo de transplante, terapia imunossupressora, creatinina sérica basal e no diagnóstico da COVID-19, comorbidades; e (c) informações relacionadas à COVID-19: teste confirmatório (PCR, antígeno, sorologia), gravidade da doença, tempo desde o transplante até a infecção, modificação do regime imunossupressor, principais desfechos (melhora clínica sem internação hospitalar, internação com alta, internação na UTI, óbito), desfechos secundários (lesão renal aguda com ou sem necessidade de TRS, perda da função do enxerto) e manejo da doença.

Os RTR sintomáticos com suspeita clínica de infecção por COVID-19 foram atendidos no HCPA ou em outras unidades sob a orientação dos nefrologistas do transplante da equipe do HCPA. A população em risco incluiu todos os RTR acompanhados na instituição no período do estudo. Os pacientes foram acompanhados durante todo o período de estudo até o final de Abril de 2021.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados em números absolutos, porcentagens e frequências. Na análise univariada, as variáveis contínuas são apresentadas como média \pm desvio padrão ou como mediana e intervalo interquartil

de acordo com a distribuição dos dados. As variáveis categóricas são apresentadas como frequências. A regressão de Poisson com variância robusta foi usada para controle de fatores de confusão. Variáveis com valor de $p \leq 0,10$ na análise univariada foram inseridas no modelo multivariado. As variáveis incluídas na avaliação do risco de óbito foram: (a) pacientes em TRS: idade, etnia, sexo, tipo de diálise (hemodiálise ou diálise peritoneal), presença de hipertensão, diabetes mellitus, cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, histórico de acidente vascular cerebral, infecção por hepatite C, infecção por HIV, cirrose hepática, doença pulmonar crônica, tempo em TRS, status na lista de espera de transplante renal (listado versus não listado), e gravidade da COVID-19; (b) RTR: idade, etnia, sexo, etiologia da DRC, IMC, presença de hipertensão, diabetes mellitus, doença cardiovascular, doenças autoimunes, câncer, doença hepática, doença pulmonar crônica, tempo de transplante, terapia imunossupressora do tipo de doador (falecido versus vivo), função do enxerto e gravidade da COVID-19. Foi considerado estatisticamente significativo um valor de P inferior a 0,05. A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS versão 18.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EUA).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Revisão Institucional do HCPA, Porto Alegre/RS (Nº de Ref. 2021-0078), que foi registrado online (www.saude.gov.br/plataformabrasil: CAAE Nº de Ref. 44299821.5.0000.5327).

RESULTADOS

COORTE DE TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

Convidamos dezesseis centros de diálise associados ao centro de transplante renal do HCPA para participar, e treze (81,3%) comunicaram seus dados. No período do estudo, o número de pacientes em TRS nesses centros foi de 1545, e houve 322 óbitos por qualquer causa, representando uma taxa bruta de mortalidade de 20,8%. Houve duzentos e sessenta e sete casos de COVID-19 (taxa de infecção: 17,3%). O método de diagnóstico mais frequente foi RT-PCR (228 pacientes; 85,4%), seguido de sorologia (24 pacientes; 9,0%) e teste de antígeno (14 pacientes; 5,2%). Cinquenta e três óbitos ocorreram entre os pacientes infectados pela COVID-19, representando uma taxa de letalidade de 19,9% e uma taxa de mortalidade de 3,43%. Entre os pacientes em TRS, a infecção por COVID-19 causou diretamente 16,5%

de todos os óbitos no período do estudo. Nenhum óbito ocorreu nos 195 casos de gravidade leve ou moderada, e 53 dos 72 pacientes com doença grave foram a óbito, uma taxa de letalidade de 73,6%.

A Tabela 1 mostra as características demográficas e clínicas em pacientes em TRS com COVID-19. A comparação univariada de sobreviventes e não sobreviventes mostrou que os pacientes falecidos eram mais velhos, a maioria do sexo masculino, e apresentavam uma maior prevalência de doenças cardiovasculares. Os pacientes na lista de espera para transplante renal apresentaram menor probabilidade de óbito devido à COVID-19. A Tabela 2 mostra o odds ratio (OR) para óbito na análise univariada (idade, sexo, condições cardiovasculares, lista de espera para transplante e gravidade da doença), e nas análises multivariadas, idade, condições cardiovasculares e gravidade da doença permaneceram fatores de risco independentes para óbito.

No período do estudo, a lista de espera para transplante renal tinha 275 pacientes. Sessenta e três (22,9%) foram diagnosticados com COVID-19. Vinte e quatro óbitos por qualquer causa ocorreram entre esses pacientes, representando uma taxa bruta de mortalidade de 8,73%. Sete óbitos ocorreram devido à COVID-19, representando uma taxa de letalidade de 11,1%. Portanto, 29,2% dos óbitos de pacientes na lista de espera foram devidos à COVID-19, que foi a principal causa de óbito.

A Figura 1 mostra a frequência mensal de casos de COVID-19 entre pacientes em TRS e RTR no período do estudo. A Figura 2 exibe o número mensal de óbitos neste período nas mesmas coortes.

COORTE DE TRANSPLANTE RENAL

Ao longo do período de estudo, 1360 RTR estavam em risco de contrair COVID-19, dos quais 134 foram infectados, representando uma incidência de um ano de 9,85%. Os métodos de diagnóstico foram RT-PCR em 126 pacientes (96,9%), seguidos de sorologia em 3 pacientes (2,3%) e teste de antígeno em 1 paciente (0,7%). Houve vinte óbitos por COVID-19, uma taxa de mortalidade de 14,9%. Nenhum óbito ocorreu nos 92 casos considerados de gravidade leve ou moderada, e os 20 óbitos ocorreram entre os 43 pacientes com doença grave, uma taxa de mortalidade de 46,5%.

A Tabela 3 mostra as características demográficas e clínicas de RTR infectados pela COVID-19 e uma comparação univariada de sobreviventes e não sobreviventes. Todos os pacientes que foram a

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DE PACIENTES EM TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA DIAGNOSTICADOS COM COVID-19 ENTRE MARÇO DE 2020 E FEVEREIRO DE 2021

	Total (N = 267)	Óbitos (n = 53)	Sobreviventes (n = 214)	P
Idade (anos; mediana P25–75)	58,00 (45,0; 70,5)	66,0 (57,5; 73,5)	55,0 (43,0; 69,0)	<0,001
Etnia (Caucasiano/Não-Caucasiano)	209/58	43/10	166/48	0,932
Sexo (masculino/feminino)	152/115	39/14	113/101	0,010
Modalidade de diálise (HD/DP)	262/5	53/0	209/5	0,261
Lista de espera para transplante (sim)	32 (12%)	1 (1,8%)	31 (14,5%)	0,008
Pressão arterial elevada (sim)	229 (85,8 %)	48 (90,6%)	181 (84,6%)	0,264
Diabetes (sim)	107 (40,1%)	27 (50,9%)	80 (37,4%)	0,071
Doença cardiovascular (sim)	80 (30,0%)	30 (56,6%)	50 (23,4%)	<0,001
AVC prévio (sim)	24 (9,0%)	8 (15,1%)	16 (7,5%)	0,083
Doença hepática (sim)	23 (8,6%)	7 (13,2%)	16 (7,5%)	0,183
Infetado pelo HIV (sim)	6 (2,2%)	2 (3,8%)	4 (1,9%)	0,402
DPOC (sim)	13 (4,9%)	4 (7,5%)	9 (4,2%)	0,297
Tempo na TRS (meses; mediana P25–75)	28,5 (10,0; 61,0)	26,0 (8,25; 63,0)	29,0 (10,0; 60,0)	0,955
Gravidade da COVID-19 (leve/ moderada/grave)				
Leve	136 (50,9%)	0 (0,0%)	136 (63,5%)	<0,001
Moderada	59 (22,1%)	0 (0,0%)	59 (27,5%)	<0,001
Grave	72 (27,0%)	53 (100%)	19 (8,8%)	<0,001

HD: hemodiálise; DP: diálise peritoneal; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; TRS: terapia renal substitutiva.

TABELA 2 ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO PARA ÓBITO POR COVID-19 EM PACIENTES EM TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA

Variável	OR (IC 95%)	p
Análise Univariada		
Idade (anos)	1,007 (1,004 – 1,009)	<0,001
Sexo (masculino)	1,668 (1,085 – 2,565)	0,020
Lista de espera para transplante (sim)	0,511 (0,323 – 0,808)	0,040
Doença cardiovascular (sim)	1,315 (0,971 – 1,781)	<0,001
Diabetes (sim)	0,956 (0,599 – 1,526)	0,094
Admissão na UTI (sim)	84,816 (12,14 – 592,32)	<0,001
Análise Multivariada		
Idade (anos)	1,008 (1,009 – 1,037)	0,02
Doença cardiovascular (sim)	2,369 (1,458 – 3,900)	<0,001
Admissão na UTI (sim)	93,161 (14,03 – 618,58)	<0,001

óbito apresentaram doença grave, e estes receptores também tiveram uma frequência maior de doenças hepáticas e uma frequência limítrofe mais elevada de malignidade prévia. A Tabela 4 mostra a análise multivariada onde apenas a gravidade da doença (admissão na UTI) permaneceu significativamente associada ao óbito.

Foram realizados apenas 52 transplantes renais, todos com doadores falecidos, durante o período de estudo. O número de transplantes renais diminuiu 56,7% em relação aos 12 meses anteriores, quando foram realizados 120 transplantes.

DISCUSSÃO

Nosso estudo mostra o impacto de um ano da infecção por COVID-19 em pacientes em TRS e RTR na prática de um hospital terciário que foi priorizado para o atendimento de casos de infecção grave em sua região. Nossos principais achados foram uma elevada incidência da doença e taxa de mortalidade em RTR e pacientes em TRS. Os pacientes em TRS na lista

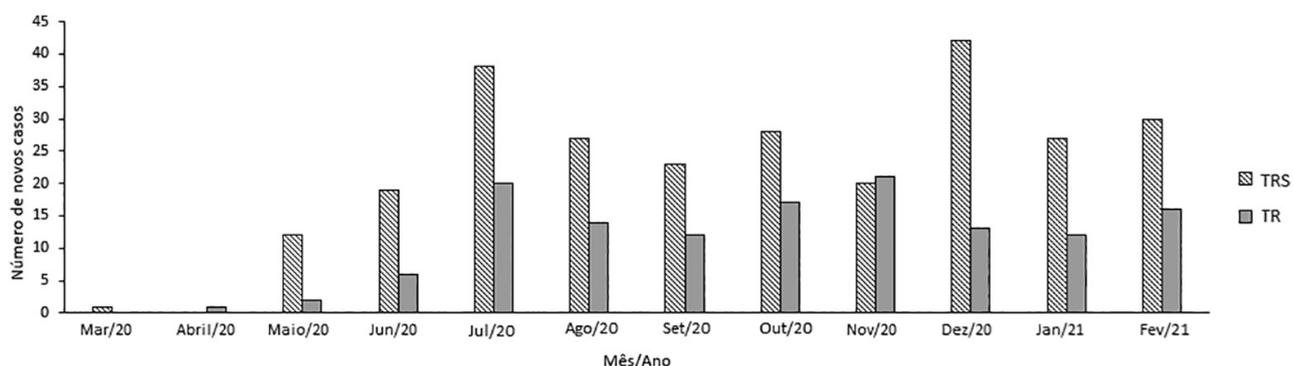


Figura 1. Número de novos casos de COVID-19 entre pacientes em terapia renal substitutiva e receptores de transplante renal entre Março de 2020 e Fevereiro de 2021.

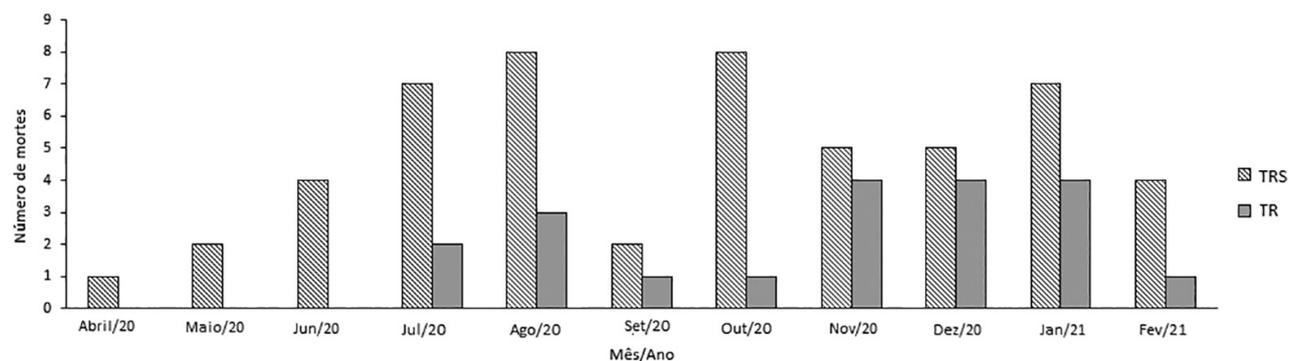


Figura 2. Óbitos por COVID-19 entre pacientes em terapia renal substitutiva e receptores de transplante renal diagnosticados entre Março de 2020 e Fevereiro de 2021.

TABELA 3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL DIAGNOSTICADOS COM COVID-19 ENTRE MARÇO DE 2020 E FEVEREIRO DE 2021

	Total (N = 134)	Óbito (n = 20)	Sobrevivente (n = 114)	P
Idade (anos; mediana P25-75)	54,00 (43,0; 62,0)	57,0 (47,5; 66,0)	53,0 (42,0; 62,0)	0,213
Etnia (Caucasiano/Não-Caucasiano)	116/18	18/2	98/16	0,745
Sexo (masculino/feminino)	71/63	9/11	62/52	0,438
IMC (kg/m ² ; mediana P25-75)	27,85 (24,6;31,3)	27,5 (24,5;31,5)	27,8 (24,6;31,5)	0,988
Tipo de doador (vivo/falecido)	17/117	1/19	16/98	0,263
Pressão arterial elevada (sim)	116 (86,6 %)	17 (85,0%)	99 (86,8%)	0,824
Diabetes (sim)	80 (40,3%)	10 (50,0%)	44 (38,6%)	0,341
Doença autoimune (sim)	6 (4,5%)	2 (10,0%)	4 (3,5%)	0,247
Doença cardiovascular (sim)	25 (18,7%)	2 (10,0%)	23 (20,2%)	0,251
Câncer (sim)	9 (6,7%)	4 (20,0%)	5 (4,4%)	<0,01
Doença hepática (sim)	13 (9,7%)	6 (30,0%)	7 (6,1%)	<0,001
Creatinina sérica basal (mg/dL)	1,5 (1,0;2,08)	1,4 (1,2; 2,3)	1,5 (1,00; 2,07)	0,407
Meses de transplante no diagnóstico da COVID (mediana P25-75)	68,0 (28,0; 107,0)	67,5 (37,2; 114,0)	69,0 (28,0; 106,0)	0,780
Necessidade de ventilação mecânica	27 (20,1%)	18 (90,0%)	16 (14,0%)	<0,001
Gravidade da COVID-19				
Leve	26 (19,4%)	0 (0,0%)	26 (22,8%)	<0,001
Moderada	66 (49,2%)	0 (0,0%)	66 (57,9%)	<0,001
Grave	42 (31,3%)	20 (100,0%)	22 (19,2%)	<0,001

IMC: índice de massa corporal.

TABELA 4 ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO DE ÓBITO POR COVID-19 EM RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL

Variável	OR (IC 95%)	p
Análise Univariada		
Câncer (sim)	1,196 (0,928 – 1,796)	0,118
Doença hepática (sim)	1,326 (1,127 – 1,855)	0,007
Admissão na UTI (sim)	1,865 (1,615 – 2,124)	<0,001
Análise Multivariada		
Admissão na UTI (sim)	18,155 (5,778 – 56,874)	<0,001

de espera de transplante apresentaram uma taxa de mortalidade menor em comparação com pacientes em TRS e RTR não listados.

Um grande estudo populacional na França revelou que pacientes com doença renal em estágio terminal em diálise e transplante renal estão fortemente associados à hospitalização e à mortalidade hospitalar de indivíduos infectados pela COVID-19⁸. A doença renal crônica também foi um forte fator de risco para admissão hospitalar em uma grande coorte norte-americana⁹.

As taxas de infecção e mortalidade por COVID-19 na TRS variam substancialmente na literatura, talvez devido a diferenças nas populações estudadas¹⁰⁻¹². No Brasil, Pio Abreu *et al*, em uma pesquisa nacional online sobre COVID-19 com 37.852 pacientes em TRS com hemodiálise, encontraram uma taxa de infecção de 3,4% e uma taxa de mortalidade de 27,7%¹¹. Couchoud e colaboradores, analisaram uma grande população do registro francês REIN e encontraram uma taxa de infecção idêntica e uma taxa de mortalidade de 21,2%¹³. Jager *et al*.¹⁴, analisaram os dados de 36.135 pacientes, em sete países europeus, que receberam terapia renal substitutiva em 2020 a partir do Registro ERA-EDTA, e observaram uma taxa de mortalidade de 20%. Coortes menores de centro único que coletaram dados durante surtos de COVID-19 relataram taxas de infecção mais elevadas. Um relatório de Wuhan, China, mostrou uma incidência de infecção de 40% entre 143 pacientes de TRS¹⁰. Um relatório da Turquia revelou uma incidência de infecção de 54,7% em uma pequena coorte de pacientes¹⁵. No presente estudo, a taxa de infecção em um ano atingiu 17,3%, a qual é muito superior à encontrada em relatórios multicêntricos,

talvez devido ao período mais prolongado do estudo. A taxa de mortalidade observada em nosso estudo é semelhante à encontrada nos estudos em larga escala¹¹⁻¹⁴.

Em uma ampla coorte norte-americana, os fatores de risco identificados para mortalidade na população de TRS foram idade mais avançada, doença cardíaca e marcadores de fragilidade¹⁶. Embora nosso banco de dados não captasse a fragilidade, os outros fatores de risco foram idênticos. Além disso, a doença grave é um fator de risco esperado.

Uma subpopulação interessante são os pacientes em TRS listados ativamente para transplante renal. Os pacientes na lista de espera para transplante renal são geralmente mais saudáveis do que a população geral de pacientes em TRS. Portanto, pode-se esperar que sejam menos impactados pela doença do que pacientes que não são candidatos a transplante renal, especificamente com menores taxas de letalidade. Em nosso estudo, a taxa de mortalidade por COVID-19 observada foi substancialmente menor em pacientes na lista de espera do que na população de TRS. Além disso, a taxa de mortalidade em pacientes de TRS em lista de espera também foi inferior à observada em RTR, e este achado contrasta com um estudo prévio de centro único¹⁷. Entretanto, um estudo de banco de dados muito maior que vinculou dados do Registro de Transplantes do Reino Unido com os da *Public Health England* e da *NHS Digital Tracing Services* demonstrou uma mortalidade 2,5 vezes maior nos receptores de transplantes em comparação com os pacientes em lista de espera¹⁸. Além disso, uma análise utilizando escore de propensão em populações brasileiras de RTR e pacientes em TRS mostrou que ambas as coortes haviam aumentado a mortalidade em 30 dias após o diagnóstico da COVID-19. Os RTR, apesar do menor risco de óbito no início, apresentaram um risco maior de óbito do que pacientes em diálise¹⁹.

Quase um décimo de nossa população de RTR teve COVID-19 durante o primeiro ano da pandemia. Esta frequência é quase 40% maior que a taxa para a população geral do estado do RS no mesmo período, segundo a Secretaria Estadual de Saúde⁴. Acreditamos que a maior frequência nos RTR se deve ao fato de que esses pacientes são testados mais frequentemente, uma vez que recebem cuidados médicos regulares e têm maior probabilidade de apresentar doenças clinicamente relevantes. Todos os RTR que foram a óbito devido à COVID-19 apresentaram formas

graves da doença, e entre os pacientes com infecção grave, a taxa de mortalidade foi muito mais elevada. As variáveis relacionadas ao óbito foram idade avançada, presença de doença hepática anterior e COVID-19 grave. No entanto, apenas a doença grave foi associada ao óbito no modelo multivariado, talvez devido a uma questão de tamanho de amostra.

Uma revisão do impacto de um ano da pandemia de COVID-19 em RTR mostrou um efeito negativo na sobrevida do aloenxerto e do paciente e em todos os aspectos do atendimento de transplantes, incluindo encaminhamentos e listagem para transplante, aquisição de órgãos e doação, assim como o aumento da mortalidade na lista de espera²⁰. Da mesma forma, outro estudo internacional com a participação de centros de transplante brasileiros relatou que um impacto significativo no transplante renal de doadores vivos também ocorreu no primeiro ano da pandemia²¹.

Além disso, em um grande estudo multicêntrico brasileiro, a probabilidade de óbito atingiu 21% em 90 dias, e os óbitos foram relacionados à idade avançada, tempo maior após o transplante, comorbidades (hipertensão e doença cardiovascular), imunossupressão com tacrolimus, micofenolato, alta dose recente de esteroides e dispneia como sintoma da COVID-19⁶. Entretanto, um amplo programa de transplante no Brasil relatou que a adoção de medidas sequenciais de segurança coordenadas permitiu a manutenção do programa de transplante. Não obstante, a elevada mortalidade observada na maioria dos centros e registros também ocorreu na população infectada de RTR acompanhada neste centro²².

Dados de um registro nacional dos Estados Unidos (*United Network for Organ Sharing* – UNOS) em 2020 envolvendo mais de 190.000 RTR revelaram que 16% dos óbitos nesta população ocorreram devido à COVID-19. A mortalidade foi associada à raça/etnia, pagador de seguro primário, menor nível de escolaridade e transplante preventivo (protetor), e em 2020, 908 óbitos adicionais por todas as causas foram observados em comparação ao ano anterior, levando a um incremento de 20% da mortalidade geral em comparação com 2019. A tendência ascendente mais proeminente na mortalidade dos RTR em 2020 ocorreu durante o pico inicial do surto da pandemia neste país²³.

É importante notar que nosso estudo e os artigos mencionados acima foram realizados antes da ampla vacinação da COVID-19. No entanto, a eficácia

da vacinação nas populações de TRS e RTR difere substancialmente. Enquanto os efeitos de geração de anticorpos que ocorrem na população em TRS são fortes, as respostas geradoras de anticorpos à vacinação são muito mais fracas nos RTR, possivelmente exigindo múltiplas doses de reforço²⁴⁻²⁷.

Este estudo demonstrou o impacto da pandemia COVID-19 em pacientes em TRS e RTR do Sul do Brasil. Nossos dados do mundo real forneceram observações importantes para uma população gravemente afetada pela pandemia. No entanto, este estudo também tem algumas limitações. Primeiro, apenas pacientes com a forma sintomática da doença foram identificados em ambas as coortes, uma vez que não selecionamos indivíduos assintomáticos; segundo, não realizamos testes de anticorpos antes ou após a infecção; e terceiro, o status de vacinação das populações mudou e, à medida que a pandemia evoluiu, as diferenças na patogenicidade de novas variantes de preocupação não puderam ser abordadas.

CONCLUSÃO

Nosso estudo demonstrou o impacto de um ano da infecção por COVID-19 nas populações locais de TRS e RTR. Confirmamos taxas elevadas de letalidade em ambas as populações com uma relativa redução de TRS em pacientes na lista de espera para transplante renal. Nossos dados sustentam a necessidade extrema de medidas preventivas, incluindo distanciamento, máscaras eficazes, ambientes bem ventilados e vacinação massiva eficaz das populações gerais e suscetíveis.

AGRADECIMENTOS

Além dos autores, este estudo contou com os seguintes participantes: Rosemeri Isabel da Silveira Nunes⁴, Camila Dalla Lana Garcia⁵, Cleni Roselaine Hofmann Ianzer⁶, Valdirene de Oliveira Pires⁷, Nandrea Angela Vieira⁸, Miriam Becker Ramos⁹, Gustavo Gomes Thomé¹⁰, Suzana Comunello Schacher¹¹, Adriano Duncan Marques¹², Juliana da Cunha Rocha¹³, e Silvano Pauletti de Moura¹⁴.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Desenho do estudo e análise de dados: PVT, RCM

Redação do artigo: PVT, MOM, RFF, RCM

Coleta de dados: PVT, MOM, RFF, ARV, GLSN, MAKNL, MGG, SMD, PRD, AK, FST, FS, HA, DML, ACB, CK, RCM.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não têm interesses conflitantes.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID19): situation report, 1 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado em 2022 Jan 28]. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>
- Centro de Operações de Emergência do Rio Grande do Sul. Boletim Epidemiológico – Covid-2019 – Boletim Epidemiológico – Covid-2019 [Internet]. Rio Grande do Sul: COERS; 2019 [citado em 2022 Jan 28]. Disponível em: <https://coronavirus.rs.gov.br/upload/arquivos/202207/14100426-boletim-epidemiologico-covid-19-se-26-2022.pdf>
- Hallal PC, Victora CG. Overcoming Brazil's monumental COVID19 failure: an urgent call to action. *Nat Med.* 2021;27(6):933. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01353-2>. PMID:33958796.
- Rio Grande do Sul. Secretaria de Saúde do Rio Grande do Sul. SES/RS – Coronavirus [Internet]. Rio Grande do Sul: SES/RS; 2022 [citado em 2022 Jan 28]. Disponível em: <https://ti.saude.rs.gov.br/covid19/>
- Caplin B, Ashby D, McCafferty K, Hull R, Asgari E, Ford ML, et al. Risk of COVID19 disease, dialysis unit attributes, and infection control strategy among London in-center hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(8):1237-46. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03180321>. PMID:34074636.
- Requião-Moura LR, Sandes-Freitas TV, Viana LA, Cristelli MP, Andrade LGM, Garcia VD et al. High mortality among kidney transplant recipients diagnosed with coronavirus disease 2019: Results from the Brazilian multicenter cohort study. *PLoS One.* 2021;16(7):e0254822. doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0254822>. PMID: 34320005.
- Cristelli MP, Sandes-Freitas TV, Viana LA, Requião-Moura LR, Andrade LGM, Tedesco-Silva H, et al. Migratory pattern of the coronavirus disease 2019 and high fatality rates among kidney transplant recipients: report from the Brazilian Multicenter Cohort Study. *J Bras Nefrol.* 2021;S0101-28002021005061301. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2021-0063>. PMID:34328168.
- Semenzato L, Botton J, Drouin J, Cuenot F, Dray-Spira R, Weill A, et al. Chronic diseases, health conditions and risk of COVID19-related hospitalization and in-hospital mortality during the first wave of the epidemic in France: a cohort study of 66 million people. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;8:100158. PMID:34308411.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1966. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1966>. PMID:32444366.
- Tian M, Li H, Yan T, Dai Y, Dong L, Wei H, et al. Clinical features of patients undergoing hemodialysis with COVID-19. *Semin Dial.* 2021;34(1):57-65. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/sdi.12928>. PMID:33118200.
- Pio-Abreu A, do Nascimento MM, Vieira MA, de Menezes Neves PDM, Lugon JR, Sesso R. High mortality of CKD patients on hemodialysis with COVID19 in Brazil. *J Nephrol.* 2020;33(5):875-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-020-00823-z>. PMID:32770522.
- Zambrano C, Oliva V, Parenti E, di Motta T, di Maria A, Farina MT, et al. Reorganization of hemodialysis during COVID19 emergency: a report from Dialysis Centers of Parma province. *G Ital Nefrol.* 2020;37(5) PMID:33026200.
- Couchoud C, Bayer F, Ayav C, Béchade C, Brunet P, Chantrel F, et al. Low incidence of SARS-CoV-2, risk factors of mortality and the course of illness in the French national cohort of dialysis patients. *Kidney Int.* 2020;98(6):1519-29. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.042>. PMID:32858081.
- Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int.* 2020;98(6):1540-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.006>. PMID:32979369.
- Sipahi S, Dheir H, Toçoğlu A, Bektaş M, Açıkgöz SB, Genç AC, et al. Characteristics and mortality determinants of COVID19 patients undergoing hemodialysis. *Turk J Med Sci.* 2021;51(2):421-7. doi: <http://dx.doi.org/10.3906/sag-2006-54>. PMID:32950045.
- Hsu CM, Weiner DE, Aweh G, Miskulin DC, Manley HJ, Stewart C, et al. COVID19 among US dialysis patients: risk factors and outcomes from a national dialysis provider. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(5):748-756.e1. doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.003>. PMID:33465417.
- Craig-Schapiro R, Salinas T, Lubetzky M, Abel BT, Sultan S, Lee JR, et al. COVID19 outcomes in patients waitlisted for kidney transplantation and kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2021;21(4):1576-85. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.16351>. PMID:33043597.
- Ravanan R, Callaghan CJ, Mumford L, Ushiro-Lumb I, Thorburn D, Casey J, et al. SARS-CoV-2 infection and early mortality of waitlisted and solid organ transplant recipients in England: a national cohort study. *Am J Transplant.* 2020;20(11):3008-18. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.16247>. PMID:32780493.
- de Sandes-Freitas TV, de Andrade LGM, Moura LRR, Cristelli MP, Medina-Pestana JO, Lugon JR, et al. Comparison of 30-day case-fatality rate between dialysis and transplant COVID19 patients: a propensity score matched cohort study. *J Nephrol.* 2022;35(1):131-41. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-021-01172-1>. PMID:34677805.
- Khairallah P, Aggarwal N, Awan AA, Vangala C, Airy M, Pan JS, et al. The impact of COVID19 on kidney transplantation and the kidney transplant recipient - One year into the pandemic. *Transpl Int.* 2021;34(4):612-21. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/tri.13840>. PMID:33545741.
- Salvalaggio PR, Ferreira GF, Caliskan Y, Vest LS, Schnitzler MA, Sandes-Freitas TV, et al. An International survey on living kidney donation and transplant practices during the COVID19 pandemic. *Transpl Infect Dis.* 2021;23(2):e13526. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/tid.13526>. PMID:33245844.
- Pestana JM, Cristelli MP, Viana LA, Fernandes RA, Nakamura MR, Foresto RD, et al. Strategies to keep kidney transplant alive amid the SARS-CoV-2 pandemic. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2021;67(Suppl 1):63-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.67.suppl1.20200766>. PMID:34406296.
- Mohan S, King KL, Husain SA, Schold JD. COVID19-associated mortality among kidney transplant recipients and candidates in the United States. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(11):1695-703. doi: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.02690221>. PMID:34588178.
- Hou YC, Lu KC, Kuo KL. The efficacy of COVID19 vaccines in chronic kidney disease and kidney transplantation patients: a narrative review. *Vaccines (Basel).* 2021;9(8):885. doi: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9080885>. PMID:34452010.
- Anand S, Montez-Rath ME, Han J, Garcia P, Cadden LC, Hunsader P, et al. Antibody response to COVID19 vaccination in patients receiving dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2021;32(10):2435-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2021050611>. PMID:34117129.
- Caillard S, Thauinat O, Benotmane I, Masset C, Blanche G. Antibody response to a Fourth Messenger RNA COVID19 vaccine dose in kidney transplant recipients: a case series. *Ann Intern Med.* 2022;175(3):455-6. doi: <http://dx.doi.org/10.7326/L21-0598>. PMID:35007148.
- Boyersky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Antibody response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *JAMA.* 2021;325(21):2204-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.7489>. PMID:33950155.