


COVID-19 e doença renal crônica: uma revisão abrangente

COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review

Autores

Inah Maria D. Pecly¹ 
 Rafael B. Azevedo¹ 
 Elizabeth S. Muxfeldt^{1,2} 
 Bruna G. Botelho¹ 
 Gabriela G. Albuquerque¹ 
 Pedro Henrique P. Diniz¹ 
 Rodrigo Silva¹ 
 Cibele I. S. Rodrigues³ 

¹Universidade Estácio de Sá, Curso de Medicina Rio de Janeiro, Campus Centro I - Presidente Vargas, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Universidade Federal do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

³Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 17/09/2020.

Data de aprovação: 07/12/2020.

Correspondência para:

Elizabeth S. Muxfeldt.
 E-mail: bethmux@globo.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0203>

RESUMO

O comprometimento renal em pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2 está associado ao aumento da mortalidade hospitalar e pior evolução clínica, levantando preocupações em relação a pacientes com doença renal crônica (DRC). De uma perspectiva fisiopatológica, a COVID-19 é caracterizada por uma superprodução de citocinas inflamatórias (IL-6, TNF-alfa), causando inflamação sistêmica e hipercoagulabilidade, e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. Dados emergentes postulam que a DRC sob tratamento conservador ou terapia renal substitutiva (TRS) é um fator de risco importante para a gravidade da doença e maior mortalidade hospitalar entre pacientes com COVID-19. Em relação à terapia com bloqueadores RAAS durante a pandemia, havia uma suposição inicial de que a classe pudesse causar um aumento potencial na infectividade, e impacto deletério na gravidade da doença e mortalidade, mas que não foi confirmada na literatura médica. Além disso, o desafio de implementar o distanciamento social em pacientes que necessitam de diálise durante a pandemia incentivou sociedades nacionais e internacionais a publicar recomendações sobre a adoção de medidas de segurança para reduzir o risco de transmissão e otimizar o tratamento de diálise durante a pandemia COVID-19. Os dados atuais mostram que os receptores de transplante renal são mais vulneráveis a infecções mais graves. Assim, fizemos uma revisão abrangente dos desfechos clínicos e prognóstico de pacientes com DRC sob tratamento conservador e diálise, e receptores de transplante renal e infecção por COVID-19.

Descritores: Insuficiência Renal Crônica; Diálise Renal; Diálise Peritoneal; Mortalidade; Morbidade.

ABSTRACT

Kidney impairment in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection is associated with increased in-hospital mortality and worse clinical evolution, raising concerns towards patients with chronic kidney disease (CKD). From a pathophysiological perspective, COVID-19 is characterized by an overproduction of inflammatory cytokines (IL-6, TNF-alpha), causing systemic inflammation and hypercoagulability, and multiple organ dysfunction syndrome. Emerging data postulate that CKD under conservative treatment or renal replacement therapy (RRT) is an important risk factor for disease severity and higher in-hospital mortality amongst patients with COVID-19. Regarding RAAS blockers therapy during the pandemic, the initial assumption of a potential increase and deleterious impact in infectivity, disease severity, and mortality was not evidenced in medical literature. Moreover, the challenge of implementing social distancing in patients requiring dialysis during the pandemic prompted national and international societies to publish recommendations regarding the adoption of safety measures to reduce transmission risk and optimize dialysis treatment during the COVID-19 pandemic. Current data convey that kidney transplant recipients are more vulnerable to more severe infection. Thus, we provide a comprehensive review of the clinical outcomes and prognosis of patients with CKD under conservative treatment and dialysis, and kidney transplant recipients and COVID-19 infection.

Keywords: Renal Insufficiency, Chronic; Renal Dialysis; Peritoneal Dialysis; Mortality; Morbidity.



INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, casos de pneumonia atípica começaram a surgir na cidade de Wuhan, localizada na província de Hubei, China¹. Em março de 2020, em meio ao início da propagação global, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o surto pandêmico, causado pelo SARS-CoV-2, um novo vírus de RNA de fita positiva da família *coronaviridae*, sendo da mesma família dos vírus responsáveis pela síndrome respiratória aguda grave (SARS, do inglês severe acute respiratory syndrome) em 2002 e pela síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS, do inglês middle east respiratory syndrome) em 2012²⁻⁴. No Brasil, até meados de setembro, o país ultrapassou 4.100.000 casos confirmados e 130.000 óbitos em decorrência da doença^{2,3}. O agente etiológico da COVID-19 é mais infeccioso que a SARS e a MERS, com um número básico de reproduções (R0) que varia de 2-3,5⁵⁻⁷. Além disso, além de uma alta taxa de transmissão, os autores postulam que um fator crucial quanto à transmissão da infecção pela COVID-19 é o alto nível de SARS-CoV-2 presente no trato respiratório superior, mesmo entre pacientes pré-sintomáticos, contribuindo para a disseminação global da doença⁵⁻⁸.

De uma perspectiva fisiopatológica, a COVID-19, especialmente em formas graves, caracteriza-se por uma superprodução de citocinas inflamatórias devido à tempestade de citocinas desencadeada por infecção viral, levando à inflamação sistêmica e a um estado protrombótico^{9,10}. Assim, além do envolvimento pulmonar, outras complicações de órgãos são observadas em pacientes com infecção por SARS-CoV-2, como lesão renal levando a lesão renal aguda (LRA)¹¹, levantando preocupações quanto aos desfechos clínicos e prognóstico de pacientes com comorbidades preexistentes tais como doença renal crônica (DRC), doença renal em estágio terminal (DRET) e receptores de transplante renal sob terapia de imunossupressão.

Uma meta-análise incluindo 73 estudos avaliando a associação entre disfunção de múltiplos órgãos e o desenvolvimento da COVID-19 revelou que os pacientes com DRC eram mais propensos a desenvolver infecção grave por SARS-CoV-2 (OR 1,84 [IC95% 1,47-2,30])¹². Portanto, além da gravidade da doença, é imperativo avaliar os desfechos clínicos, prognóstico e mortalidade associados à infecção por COVID-19 em pacientes com histórico de DRC, DRC em diálise de manutenção e receptores de transplante renal. (Figura 1).

METODOLOGIA

Uma revisão completa do escopo com base no banco de dados bibliográficos eletrônicos da PubMed foi realizada entre abril e setembro de 2020, usando os seguintes termos MeSH: “Renal” OU “Rim”, OU “Hemodiálise”, OU “Diálise Peritoneal”, OU E “Doença Renal Crônica” E “Receptores de Transplante Renal” E “COVID-19”, com adoção da estratégia PICO e classificação do nível de evidência.

A questão orientadora para construir a revisão foi: qual é a evidência científica mais recente sobre o SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19 e doença renal crônica? Artigos divergentes do tema central foram excluídos da revisão. Após a exclusão, 90 artigos foram selecionados e citados diretamente ou via referência cruzada na presente revisão.

DISCUSSÃO INTEGRADA

PACIENTES COM DRC SOB TRATAMENTO CONSERVADOR E COVID-19

Em 2017, a DRC afetou cerca de 10,0% da população global. No Brasil, mais de 10 milhões de pacientes apresentaram a doença em seus diferentes estágios, com 139.691 passando por diálise, dos quais 93,2% estiveram em hemodiálise em 2019¹³⁻¹⁵. Além da alta prevalência, a DRC aumenta notavelmente a morbimortalidade e está associada a maior risco de infecção, principalmente respiratória, sendo crucial uma compreensão mais precisa do prognóstico e da evolução clínica dos pacientes com DRC infectados pela COVID-19¹⁶. Em um estudo avaliando os primeiros preditores de desfechos clínicos do surto de COVID-19 em Milão, Itália, a prevalência de DRC entre pacientes hospitalizados com COVID-19 foi de 11,8%¹⁷.

De Lusignan et al. em um estudo transversal recente descrevendo os fatores de risco para infecção por SARS-CoV-2 entre 3.802 pacientes na rede de atendimento primário do Centro de Pesquisa e Vigilância do Oxford Royal College of General Practitioners, descobriram que indivíduos com DRC tinham maior probabilidade de testar positivo para COVID-19 (68 [32,9%] de 207 com DRC vs. 519 [14,4%] de 3.595 sem DRC; OR 1,91 [IC95% 1,31-2,78])¹⁸.

A alta incidência de envolvimento renal observada em pacientes hospitalizados com COVID-19 também pode ser devido à presença de insuficiência renal crônica prévia. Cheng et al., em uma análise prospectiva de 701 pacientes com COVID-19, demonstraram que,



Doença Renal Crônica (DRC) e COVID-19

Epidemiologia

- DRC afeta cerca de 10% da população global.
- As principais etiologias são diabetes mellitus e hipertensão arterial.
- No Brasil, mais de 10 milhões de indivíduos são diagnosticados com DRC, em seus diferentes estágios, no qual 133.691 pacientes estão em tratamento dialítico.

DRC em Tratamento Conservador

- Pacientes com DRC aparentemente possuem um maior risco para infecção crítica e desenvolvimento de LRA.
- A DRC está associada a desfechos clínicos mais adversos, doença mais grave, maior mortalidade e pior prognóstico entre pacientes com COVID-19.

DRC em Diálise

- Um grupo de pacientes mais vulnerável devido às comorbidades associadas e uma maior dificuldade na implementação de distanciamento social.
- DRC em diálise de manutenção se associa com doença mais grave e maior mortalidade intra-hospitalar.
- Maior incidência de complicações e hospitalização prolongada.



RECOMENDAÇÕES PARA CENTROS DE DIÁLISE DURANTE A PANDEMIA PELA COVID-19:

Várias medidas de segurança foram adotadas para impedir a propagação do SARS-CoV-2, proteger a equipe de saúde e otimizar o acesso ao tratamento de diálise durante a pandemia:

- Reforçar as medidas preventivas com uso de equipamentos de proteção individual (EPI), aferição de temperatura e implementação de protocolo de triagem de sintomas.
- Todos os pacientes devem usar máscaras durante as sessões de diálise.
- Enfatizar as medidas de segurança para todos os pacientes e funcionários.



Figura 1. COVID-19 em pacientes com Doença Renal Crônica. Breve resumo dos pontos-chave referentes à infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com DRC prévia submetidos à terapia conservadora ou dialítica.

em comparação com pacientes com creatinina sérica (CrS) normal, os pacientes admitidos com CrS elevada apresentavam maior contagem de leucócitos ($9,5 \pm 8,0$ vs. $7,2 \pm 7,4 \times 10^9/L$, $p=0,005$), menor contagem de linfócitos ($0,8 \pm 0,5$ vs. $0,9 \pm 0,5 \times 10^9/L$, $p=0,015$), menor contagem de plaquetas (191 ± 94 vs. $216 \pm 84 \times 10^9/L$, $p=0,014$), tempo prolongado de tromboplastina parcial $>42s$ ($54,2$ vs. $40,4\%$, $p=0,029$), níveis mais elevados de dímero-D ($>0,5mg/L$) ($89,8$ vs. $75,3\%$, $p=0,002$), aumento de procalcitonina ($\geq 0,5ng/mL$) ($29,3$ vs. $6,9\%$, $p<0,001$), aumento da lactose desidrogenase (LDH) (458 ± 254 vs. 364 ± 180 , $p=0,001$), e a incidência de LRA foi significativamente maior em pacientes com CrS basal elevada ($11,9$ vs. $4,0\%$, $p=0,001$). Além disso, pacientes com COVID-19 e CrS basal elevada apresentaram maior prevalência de admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) ($12,8$ vs. $10,0\%$, $p=0,382$) e ventilação mecânica ($21,8$ vs. $12,8\%$, $p=0,012$). Após a análise univariada de regressão de Cox, a CrS basal elevada aumentou o risco de morte hospitalar em quase três vezes (HR

$2,99$ [IC95% $2,00-4,47$], $p<0,001$). A DRC *per se* está associada a um estado pró-inflamatório, inferindo que pacientes com insuficiência renal crônica e COVID-19 podem evoluir com uma tempestade citocínica mais pronunciada, resultando em inflamação sistêmica mais grave e hipercoagulabilidade, sendo um importante fator de risco para lesão renal aguda, doença grave e mortalidade¹⁹.

A análise prospectiva realizada por Cheng et al. conjectura que a insuficiência renal crônica prévia pode ter um impacto negativo na evolução clínica e no risco de fatalidade da COVID-19¹⁹. Além disso, uma análise do registro internacional da Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19 (HOPE-COVID-19) avaliando o impacto da função renal na admissão e a mortalidade em 758 pacientes com infecção por SARS-CoV-2 revelou uma prevalência de DRC de 8,5% entre os pacientes infectados, e 30,0% tinham disfunção renal na admissão (TFGe $<60mL/min/1,73m^2$)²⁰. Os pacientes foram alocados em três grupos de acordo com a TFGe

no momento da admissão: ausência de insuficiência renal significativa (TFGe $>60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$), insuficiência renal moderada (TFGe $30\text{--}60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$), e insuficiência renal grave (TFGe $<30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$). Pacientes com disfunção renal na admissão hospitalar apresentaram uma incidência maior de complicações, como sepse (11,9 vs. 26,4 vs. 40,8%, $p<0,001$) e insuficiência respiratória (35,4 vs. 72,2 vs. 62,0%, $p<0,001$). Além disso, a incidência de LRA durante a admissão foi de 19,7%, e pacientes com disfunção renal mais grave no momento da admissão eram mais suscetíveis à piora da função renal durante a internação (TFGe $>60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2 = 5,2\%$ vs. TFGe $30\text{--}60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2 = 31,8\%$ vs. TFGe $<30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2 = 56,0\%$, $p<0,001$). A análise da curva de sobrevivência de Kaplan-Meier de acordo com a TFG demonstrou que a probabilidade de sobrevivência após 20 dias foi notavelmente menor em pacientes com TFGe $<30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (22,8%) e TFGe $30\text{--}60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ (27,2%) em comparação com pacientes com ausência de insuficiência renal significativa durante a admissão hospitalar (71,7%). Após a análise de regressão multivariada de Cox, a pior função renal durante a admissão foi um fator independente para a mortalidade hospitalar, uma vez que a TFGe $30\text{--}60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ aumentou em duas vezes o risco de óbito (HR 2,205 [IC95% 1,573–3,091], $p<0,001$) e a TFGe $<30\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ aumentou em quase cinco vezes o risco de óbito hospitalar entre pacientes com COVID-19 (HR 4,925 [IC95% 2,152–5,244], $p<0,001$)²⁰.

Outro estudo de coorte prospectivo incluindo 1.821 pacientes admitidos em um hospital universitário de referência na Espanha revelou que 43,5% dos pacientes com níveis elevados de CrS na chegada ao hospital tinham histórico prévio de DRC e que a taxa bruta de mortalidade hospitalar era maior em pacientes com CrS aumentada (32,4%), pacientes com DRC prévia (41,1%) e pacientes que desenvolveram LRA durante a hospitalização (15,9%) em comparação com pacientes com CrS normal (5,8%). Além disso, a análise de Kaplan-Meier de incidência cumulativa para morte hospitalar revelou que pacientes com histórico prévio de DRC e pacientes com níveis elevados de CrS na admissão apresentaram maior mortalidade em 20 dias do que pacientes com creatinina basal normal. A CrS elevada na admissão hospitalar (HR 4,07 [IC95% 3,07–5,39]) e o histórico prévio de DRC (HR 4,17 [IC95% 3,08–5,66]) também foram associados com maior mortalidade hospitalar na análise de regressão univariada de Cox. Assim, estes estudos acentuam que o

histórico de insuficiência renal prévia durante a admissão hospitalar parece ser um fator de risco independente para pior prognóstico, incitando que o histórico de DRC e a função renal devem ser rastreados durante a triagem em pacientes com COVID-19 confirmada ou suspeita^{19,21}.

Em uma meta-análise inicial de Henry e Lippi publicada em março, incluindo quatro estudos envolvendo um total de 1.389 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, a presença de DRC triplicou o risco de pacientes desenvolverem doenças graves [OR 3,03 (IC95% 1,09–8,47)]. Apesar da baixa heterogeneidade entre os estudos, nenhum avaliou e considerou especificamente a DRC como uma doença preexistente ou obteve significância estatística, gerando incertezas sobre esta associação²². No entanto, a associação entre DRC e COVID-19 mais grave foi reforçada e esclarecida por estudos subsequentes.

Abrishami et al. em um estudo de centro único avaliando as características clínicas e radiológicas de 43 pacientes adultos com DRC com COVID-19 confirmada no Irã, descreveram que os pacientes com DRC são vulneráveis a uma forma mais grave de COVID-19 e estão predispostos a uma taxa de mortalidade mais alta do que a população em geral. A idade média dos pacientes foi de $60,65\pm 14,36$ anos e o estágio de DRC mais frequente foi o IIIa (44,2%) e o menos comum foi o estágio IV (4,7%), destacando-se que entre o total de 43 pacientes com DRC com COVID-19, 38 (88,4%) tiveram alta e 5 (11,6%) foram a óbito no acompanhamento. Os sintomas mais prevalentes foram dispneia (65,1%) e tosse (60,5%). A avaliação laboratorial revelou que a leucopenia, a leucocitose e a trombocitopenia foram observadas em 7 (16,3%), 4 (9,3%) e 12 (27,9%) pacientes, respectivamente. Além disso, os níveis séricos de LDH foram significativamente mais altos nos pacientes com DRC que foram a óbito ($740,2 \pm 452,9$ vs. $355 \pm 127,5$ IU/L). Nenhuma alteração laboratorial significativa foi observada em todos os estágios da DRC ($p>0,05$). Em relação aos achados da TC, o envolvimento pulmonar bilateral foi observado em 93,0% dos pacientes, o padrão mais comum de envolvimento pulmonar foi a opacidade em vidro fosco (35,9%) e o padrão reticular (16,3%), e a prevalência de derrame pleural e pericárdico foi de 20,0 e 14,0%, respectivamente. Além disso, a opacidade em vidro fosco foi significativamente maior em pacientes que foram a óbito em comparação com sobreviventes (60,0% vs. 31,5%). Com relação à análise por grupos de DRC, a extensão de envolvimento pulmonar avaliada pelo escore pulmonar total difere significativamente ($p>0,05$). Na admissão, 58,1% dos pacientes com DRC

tinham COVID-19 grave e a duração média de internação foi de 11,65±6,67 dias, sendo mais prolongada em pacientes com DRC estágio V (15,4±6,4 dias) e pacientes que foram a óbito (16,6±8,38 dias), apesar da falta de significância estatística ($p>0,05$)²³. Assim, apesar de uma alta prevalência de doenças graves e alta mortalidade, o estágio de DRC mais elevado não foi significativamente associado a um pior prognóstico²³.

Os investigadores do HOPE-COVID-19 também demonstraram que, dos 758 pacientes incluídos no estudo, pacientes com pior função renal (TFG 30-60mL/min/1,73m² e TFG <30mL/min/1,73m²) na admissão hospitalar apresentaram manifestações clínicas e achados laboratoriais mais adversos em comparação com pacientes com ausência de insuficiência renal significativa (TFG >60mL/min/1,73m²)¹⁹. Falta de ar (55,8 vs. 59,8 vs. 67,2%), taquipneia (19,0 vs. 28,1 vs. 39,9%) e, saturação de oxigênio na admissão <92% (30,5 vs. 59,8 vs. 52,8%) foram mais frequentes em pacientes com menor TFG durante a admissão hospitalar. Além disso, com relação ao perfil laboratorial, pacientes com pior função renal evoluíram com elevação mais significativa do dímero-D (61,0% vs. 79,0% vs. 65,8%), e elevação da procalcitonina (19,5 vs. 26,5 vs. 48,7%). A função renal mais deficiente durante a internação hospitalar foi associada a uma incidência notavelmente mais elevada de LRA (6,7 vs. 43,4 vs. 86,3%) e síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) (35,4 vs. 72,2 vs. 62,0%). A análise prospectiva da Espanha corrobora esses achados, pois pacientes com DRC apresentaram valores aumentados de biomarcadores inflamatórios tais como CRP (113,7 vs. 65,6 mg/L, $p=0,009$) e ferritina (1.132,5 vs. 8.721ng/mL, $p=0,04$), e marcadores de coagulação alterados como dímero-D elevado (>1,7mg/dL (%)) (56,5 vs. 34,7%, $p<0,001$) e tempo prolongado de tromboplastina parcial ativada (46,1 vs. 38,5 s, $p<0,001$) em comparação com pacientes sem DRC com COVID-19^{20,21}.

Um estudo nacional retrospectivo caso-controle, incluindo 2.019.961 indivíduos avaliou o efeito de comorbidades subjacentes sobre a gravidade da COVID-19 na Coreia e relatou que a DRC e a DRET foram associadas à COVID-19 grave (OR 2,052–2,178)²⁴. Além disso, uma meta-análise e uma revisão sistemática incluindo 34 estudos também demonstraram que a DRC (OR 3,02 [IC95% 2,23-4,08]) foi associada a desfechos mais graves e fatais entre os pacientes com COVID-19²⁵. Fried et al. em um estudo de coorte observacional que avaliou desfechos e características clínicas de 11.271 pacientes com COVID-19 hospitalizados em 245

hospitais localizados em 38 estados diferentes nos Estados Unidos revelou que a DRC estava associada a uma maior necessidade de ventilação mecânica (OR 1,22 [IC95% 1,05–1,43])²⁶. Além disso, um estudo transversal de 212.802 casos confirmados de COVID-19 do México demonstrou que a presença de comorbidades, tais como histórico prévio de DRC, aumentaram a gravidade da COVID-19. O estudo encontrou uma correlação entre a DRC e um maior risco de hospitalização (OR 2,54 [IC95% 2,36–2,73]), admissão na UTI (OR 1,12 [IC95% 0,97–1,29]), e intubação endotraqueal (OR 1,30 [IC95% 1,15–1,48])²⁷.

Além de desfechos clínicos mais adversos e gravidade elevada, a DRC também parece estar associada a uma mortalidade mais alta em pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Williamson et al. descreveram recentemente os fatores associados aos óbitos relacionados à COVID-19 usando registros primários de 17.278.392 adultos pseudonimamente ligados a 10.926 óbitos relacionados à COVID-19, com uma plataforma segura de análise de saúde do SNS da Inglaterra chamada OpenSAFELY²⁸. O estudo enfatiza a importância da DRC como um importante fator de risco para a mortalidade por COVID-19, como razões de risco estimadas a partir de um modelo multi-variável associado à DRC com TFGe 30-60 (HR 1,33 [IC95% 1,28-1,40]) e TFGe <30 (HR 2,52 [IC95% 2,33-2,72]) como um fator de risco para a mortalidade em pacientes com COVID-19²⁸.

Um estudo de coorte observacional retrospectivo avaliando os fatores de risco associados à mortalidade entre 3.988 pacientes gravemente enfermos com COVID-19 confirmada pelo laboratório, encaminhados para admissão na UTI na região da Lombardia, na Itália, revelou uma alta mortalidade em pacientes com DRC. Entre os primeiros 1.715 pacientes, a prevalência de DRC foi de 3,1% e dos 52 pacientes com DRC admitidos na UTI, 41 foram a óbito (78,8%) e 11 receberam alta da UTI (21,2%). Com relação à mortalidade no ambiente hospitalar, 44 pacientes com DRC foram a óbito (84,6%) e 7 receberam alta do hospital (13,5%). Analisando a coorte completa de 3.988 pacientes, 87 tinham histórico prévio de DRC (2,2%) e 71 pacientes com DRC vieram a óbito (81,6%). Após análise univariada, a DRC foi associada a maior mortalidade (HR 2,78 [2,19-3,53], $p<0,001$) em pacientes com COVID-19 admitidos na UTI²⁹.

Uma análise de 3.391 pacientes positivos para COVID-19 no hospital Mount Sinai em Nova York demonstrou que, sem ajuste para grupos etários, os

pacientes com DRC apresentavam um maior risco de mortalidade (RR 2,51 [IC95% 1,82–3,47], $p < 0,001$) e intubação (RR 2,05 [IC95% 1,40–3,01], $p < 0,001$). Além disso, entre os pacientes com DRC, foi observada uma taxa significativamente maior de óbito em pacientes com fibrilação atrial (OR 2,13 [IC95% 1,03–4,43]), insuficiência cardíaca (OR 2,09 [IC95% 1,16–3,77]), e doença cardíaca isquêmica (DCI) (OR 2,87 [IC95% 1,04–3,36])³⁰. Fang et al. em uma meta-análise e revisão sistemática incluindo 61 estudos também associaram a DRC à mortalidade mais alta (RR 7,10 [IC95% 3,14–16,02], $p < 0,001$), aumentando em sete vezes o risco de óbito em pacientes com infecção por SARS-CoV-2³¹. Assim, a DRC parece ser um fator de risco importante para a gravidade da doença e maior mortalidade hospitalar²⁷⁻³⁴.

A interação entre o SARS-CoV-2 e o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) levantou preocupações quanto ao uso de inibidores do SRAA durante a pandemia de COVID-19, devido à possibilidade de virulência e infecciosidade aumentadas, piorando o prognóstico desses pacientes. No entanto, apesar da ECA-2 ter sido posteriormente identificada como um receptor para a invasão celular do SARS-CoV-2, evidências sugerindo inicialmente que o uso de bloqueadores do SRAA poderia aumentar a expressão da ECA-2 no coração e nos rins não foram confirmadas³⁵.

Em um estudo retrospectivo com 12.594 indivíduos submetidos a testes de COVID-19, o uso de inibidores do SRAA não foi associado a um maior risco de contaminação nem a uma pior evolução da doença entre os pacientes infectados pelo SARS-CoV-2³⁶. Em outro estudo de controle de casos, Mancina et al. avaliaram o impacto dos inibidores do SRAA na gravidade da doença em 6.272 pacientes que testaram positivo para COVID-19, em comparação com o grupo controle da população-alvo³⁷. Analogamente, nenhuma associação entre o uso desses agentes anti-hipertensivos e uma evolução mais grave da COVID-19 foi demonstrada^{36,37}.

Correspondentemente, uma meta-análise dos efeitos dos bloqueadores do SRAA (inibidores da ECA e bloqueadores do receptor AT1 de angiotensina 2) em pacientes com COVID-19 comparou 308 indivíduos usando bloqueadores do SRAA e 1.172 indivíduos submetidos a tratamento com outros medicamentos anti-hipertensivos³⁸. A gravidade da doença, o risco de hospitalização e o óbito foram os principais desfechos de interesse avaliados. Os pacientes com COVID-19 que faziam uso de bloqueadores do SRAA apresentaram

risco mais baixo de desenvolver doença grave (44,0%), menor risco de óbito (62,0%), e hospitalização reduzida (19,0%), embora a redução da hospitalização não tenha obtido significância estatística³⁸⁻⁴¹.

Portanto, a suposição inicial de um aumento potencial na infectividade e na morbimortalidade em pacientes com DRC, hipertensão e/ou insuficiência cardíaca submetidos a tratamento com bloqueadores do SRAA durante a pandemia de COVID-19, e a falta de dados científicos robustos evidenciando um impacto deletério, incitou as sociedades nacionais e internacionais a emitirem posições estimulando a manutenção de inibidores do SRAA em pacientes com indicação formal. Além disso, um impacto não deletério dos bloqueadores do SRAA na evolução clínica do SARS-CoV-2 foi comprovado por artigos subsequentes^{37,38,42-46}.

O ensaio BRACE CORONA, o primeiro estudo multicêntrico controlado e randomizado avaliando a segurança de inibidores da ECA e BRAs em pacientes hospitalizados com COVID-19 leve a moderada em 659 pacientes inscritos de 29 locais distintos no Brasil, revelou que entre pacientes com infecção por COVID-19 submetidos à terapia crônica com iECA/BRA, a suspensão destas medicações não melhorou o número de dias de vida e a alta hospitalar em 30 dias (21,9 vs. 22,9, $p = 0,009$), e foi observada uma taxa de mortalidade de 30 dias semelhante em pacientes com COVID-19 que continuaram ou suspenderam a terapia com inibidor da ECA/BRA (2,8 vs. 2,7%, $p = 0,95$), destacando-se que não há benefício clínico da interrupção do tratamento com inibidores do SRAA em pacientes hospitalizados com COVID-19 leve a moderada⁴⁷.

Ainda são necessários estudos para uma melhor compreensão das peculiaridades, desfechos clínicos e prognóstico de pacientes com DRC não dialíticos com COVID-19, elucidando questões sobre comorbidades como fatores de confusão e seu perfil imunológico, a fim de obter os melhores desfechos possíveis para esses pacientes. Os principais achados de estudos envolvendo indivíduos com DRC sob tratamento conservador estão resumidos na Tabela 1.

PACIENTES COM DRC EM TERAPIA DIALÍTICA E COVID-19

As evidências relativas ao manejo de pacientes com DRC em terapia dialítica infectados com SARS-CoV-2 ainda são escassas. Embora estes sejam pacientes de alto risco devido à presença de comorbidades, especialmente hipertensão, cardiopatias, hipertrofia ventricular esquerda, diabetes mellitus, entre outras, ainda não está

TABELA 1 RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS SOBRE DRC EM TRATAMENTO CONSERVADOR E COVID-19

Autor	N	Desenho	Idade (anos)	Comorbidades	Principais achados
Uribarri et al.	758	Coorte	66,0±18,0	HT (48,9%) DLP (38,7%) DM (21,9%) DRC (8,5%)	1. Risco de mortalidade: (Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier): - TFGe > 60mL/ min/1,73 m ² = 71,7% - TFGe 30-60 mL/ min/1,73 m ² = 27,2% - TFGe < 30mL/ min/1,73 m ² = 22,8%
					2. Fatores de risco na admissão associados a óbito hospitalar (regressão multivariada): - Idade: (HR 1,034 [IC95% 1,021-1,048]; p<0,001) - SatO ₂ <92,0%: (HR 3,310 [2,362-4,369]; p<0,001) - TFGe 30-60: (HR 2,205 [1,473-3,091]; p<0,001) - TFGe < 30 (HR 4,925 [2,152-5,244]; p<0,001)
Ji et al.	219.961	Retrospectivo	47,05 ±18,0	HT (22,2%) DM (14,2%) DAC (4,2%) DRC (1,0%)	1. COVID-19 grave: (análise multivariada) - DRC/DRET: (OR 2,052-2,178)
Fried et al.	11.721	Retrospectivo	> 60 (67,3%)	HT (46,7%) DM (27,8%) DCV (22,6%) DRC (4,3%)	1. COVID-19 grave: - Ventilação mecânica (15,2% vs. 11,6%; p<0,001) (OR 1,22 [IC95% 1,05-1,43]).
					2. Mortalidade: - DRC (OR 1,66 [IC95% 1,45-1,91]).
Hernández-Galdamez et al.	212.802	Transversal	45,7 ±16,3	HT (20,12%) DM (16,44%) DCV (2,35%) DRC (2,17%)	1. COVID-19 grave: Hospitalização: i. DRC (OR 2,54). ii. Admissão na UTI: DRC (OR 1,12). iii. Intubação: DRC (OR 1,30).
					2. Mortalidade: - DRC (OR 2,31)
Williamson et al.	17.278.392	Coorte	18-39 (34,2%)	HT (34,3%) DCV (6,8%)	1. Mortalidade: Função renal: i. TFGe 30-60 (HR 1,33 [1,28-1,40]). ii. TFGe <30 (HR 2,52 [2,33-2,72]).
			40-49 (16,5%) 50-59 (17,7%) 60-69 (13,8%) 70-79 (11,2%) >80 (6,5%)		
Grasselli et al.	3.988	Retrospectivo	-	HT (41,2%) DM (12,9%) DCV (13,4%) DRC (2,18%)	1. Mortalidade: - DRC (OR 2,78 [IC95% 2,19-3,53]; p<0,001).

DM, diabetes mellitus; HT, hipertensão; DCV, doença cardiovascular; DAC, doença arterial coronariana; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; DRC, doença renal crônica; DLP, dislipidemia; TFGe, taxa de filtração glomerular estimada; DRET, doença renal em estágio terminal; UTI, unidade de terapia intensiva.

claro se a terapia de diálise *per se* está associada a um pior prognóstico em pacientes infectados com SARS-CoV-2, embora as infecções em geral possam descompensar a DRC subjacente⁴⁸⁻⁵².

Em uma análise recente de 37.852 pacientes em hemodiálise (HD) no Brasil, 1.291 pacientes foram positivos para infecção por SARS-CoV-2 e 357 pacientes vieram a óbito. Os autores postulam que as taxas de incidência, mortalidade e fatalidade em pacientes em HD foram de 341/10.000 pacientes, 94/10.000 pacientes e 27,7%, respectivamente, levantando preocupações quanto à vulnerabilidade deste grupo em meio à pandemia da COVID-19⁵³.

Implementar o distanciamento social em pacientes que requerem diálise é difícil devido à necessidade de visitas frequentes às clínicas de diálise e ao contato direto com equipes de atendimento especial de clínicas e hospitais, aumentando o risco de disseminação da COVID-19 e, conseqüentemente, a vulnerabilidade deste grupo^{50,51}.

Estudos iniciais de relatos de casos chineses revelaram que pacientes com DRC em diálise apresentaram manifestações clínicas moderadas, com a febre como o sintoma mais prevalente, enquanto apenas um pequeno grupo de pacientes com DRC desenvolveu tosse. Um estudo realizado no hospital de Zhongnan, Wuhan, descreveu a diarreia como a manifestação mais frequente nestes pacientes⁵². Outro estudo relatou a manifestação gastrointestinal como a queixa inicial mais importante entre os pacientes em tratamento de diálise, e devido à sintomatologia atípica, os autores enfatizaram a importância da abordagem individualizada do paciente para otimizar a acurácia diagnóstica da COVID-19 neste grupo peculiar com prognóstico incerto⁵²⁻⁵⁴.

Os autores inicialmente levantaram a hipótese de que a presença de manifestações clínicas atípicas e uma possível evolução menos grave da COVID-19 em pacientes com DRC submetidos a diálise se devia ao estado de imunodepressão desses pacientes, inferindo que esse grupo poderia não desenvolver a habitual desregulação imunológica grave e conseqüente tempestade citocínica de infecção crítica por SARS-CoV-2. Isto pode ser devido a estes pacientes evoluírem com linfopenia mais significativa e citocinas séricas mais baixas quando comparados a pacientes infectados sem histórico de doença renal⁵⁵. No entanto, estudos retrospectivos e observacionais recentes com dados epidemiológicos e clínicos mais robustos de pacientes com COVID-19 submetidos a diálise demonstraram um risco maior para

desfechos clínicos adversos e mortalidade mais elevada neste grupo.

Xiong et al., em um estudo multicêntrico retrospectivo que avaliou as características clínicas de 131 pacientes submetidos à hemodiálise com infecção por SARS-CoV-2, revelaram que os sintomas mais comuns foram febre (51,9%), fadiga (45,0%), tosse (37,4%), produção de expectoração (29,0%) e dispnéia (26%). Além disso, 40 (30,5%) pacientes evoluíram com lesão e disfunção orgânica aguda, incluindo 24 (28,2%) com lesão cardíaca, 16 (15,5%) com disfunção hepática, 16 (13,8%) com SARA, e 9 (9,6%) com evento cerebrovascular. Com relação aos achados radiológicos, as anormalidades mais comuns reveladas nas TCs foram opacidades em vidro fosco ou irregulares (82,1%) com envolvimento pulmonar bilateral (86,7%), porém os focos de consolidação foram incomuns (4,3%). Dados laboratoriais revelaram que os níveis medianos de hemoglobina e linfócitos eram 105×10^9 células/L (IIQ 91,0–118,0) e $0,7 \times 10^9$ células/L (IIQ 0,5–1,1), respectivamente, e a maioria dos pacientes tinha contagem normal de leucócitos e plaquetas⁵⁶.

A DRET na hemodiálise crônica também está associada à maior mortalidade em curto prazo, pior evolução clínica e gravidade aumentada. Um estudo de coorte retrospectivo com 114 pacientes hospitalizados em hemodiálise crônica com COVID-19 em Nova York demonstrou que 13,0% necessitaram de internação em UTI, 17,0% necessitaram de ventilação mecânica e o óbito hospitalar ocorreu em 28,0% desses pacientes, sendo 87,0% daqueles que necessitaram de cuidados em UTI⁵⁷. Da mesma forma, Valeri et al. analisando retrospectivamente a apresentação clínica e os desfechos de 59 pacientes hospitalizados com DRET e COVID-19 revelaram que 18 pacientes (31%) morreram em uma média de 6 dias após a admissão hospitalar, incluindo 75,0% dos pacientes que necessitaram de ventilação mecânica. Além disso, os pacientes que foram a óbito apresentaram valores medianos iniciais mais elevados de contagem de leucócitos (7,5 vs. $5,7 \times 1000/\mu\text{L}$; $p=0,04$), lactato desidrogenase (507 vs. 312 U/L; $p=0,04$), e proteína C reativa (PCR) (163 vs. 30,3 mg/L; $p=0,01$) em comparação com os sobreviventes⁵⁸.

Tortonese et al. em um estudo de coorte retrospectivo descrevendo os dados demográficos e o curso clínico de 44 pacientes em diálise de manutenção com COVID-19 na região de Paris também mostraram uma correlação com piores desfechos e maior gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2. As principais comorbidades coexistentes foram hipertensão (97,7%), dislipidemia (59,1%),

diabetes mellitus (50,0%) e obesidade (34,1%), enquanto os sintomas mais prevalentes foram febre e calafrios (79,5%) e tosse e falta de ar (29,5%). A diarreia, um sintoma frequente em relatos de casos preliminares, estava presente em 13,6% dos pacientes⁵⁹.

A avaliação laboratorial revelou que a maioria dos pacientes dialisados com DRET, com COVID-19 durante a internação, apresentou anemia (77,3%), hiperfibrinogenemia (77,3%), hiperferritinemia (70,5%), aumento dos níveis de dímero-D (56,8%), linfopenia (54,5%) e níveis aumentados de PCR (52,3%), descrevendo um perfil inflamatório e trombótico mais profundo. Além disso, o agravamento dos marcadores hematológicos e inflamatórios foi mais notável em pacientes que necessitam de oxigenoterapia. A tomografia computadorizada do tórax realizada em todos os 41 pacientes demonstrou uma alta prevalência de opacidades em vidro fosco bilaterais com ou sem consolidações (80,5%) e achados radiológicos graves estavam presentes em 31,7% dos casos⁵⁹.

A análise retrospectiva também demonstrou que a COVID-19 em pacientes dialisados estava associada a uma maior taxa de mortalidade, complicações e hospitalização prolongada. A duração média de internação foi de 12 dias (IIQ 7-18) e o tempo médio de permanência na UTI foi de 10 dias (IIQ 7-21). Com relação a eventos adversos graves, 27,3% dos pacientes dialíticos com DRET necessitaram de ventilação mecânica, 27,3% evoluíram com SARA, e 22,7%, com instabilidade hemodinâmica. Em comparação com pacientes não dialisados, os pacientes dialisados com DRET apresentaram maior mortalidade (27,3 vs. 12,9%, $p=0,006$), maior necessidade de cuidados intensivos (34,1 vs. 22,7%, $p=0,04$) e mortalidade notavelmente mais elevada na UTI (60,0 vs. 20,7%, $p=0,002$). Após a análise de sobrevivência univariada de Cox, SARA (HR 4,44 [IC95% 1,40–14,03], $p=0,01$), contagem de neutrófilos $\geq 10\text{g/L}$ (HR 4,49 [1,34–14,93], $p=0,01$), trombocitopenia (HR 6,06 [1,64–22,49], $p=0,003$), acidose metabólica (HR 11,18 [1,43–87,51], $p=0,02$), níveis de LDH ≥ 2 vezes o limite normal superior (HR 3,99 [1,26–12,63], $p=0,016$), nível de PCR no sangue $\geq 175\text{mg/L}$ (HR 13,06 [1,68–101,41], $p<0,001$), e nível do dímero-D $> 4000\text{ U/I}$ (HR 4,44 [1,11–11,03], $p=0,03$) estavam associados a maior risco de óbito, sendo fatores prognósticos potenciais para mortalidade em pacientes dialíticos com DRET hospitalizados com COVID-19⁵⁹.

Um relatório da força-tarefa renal da COVID de Brescia sobre as características clínicas e desfechos em curto prazo de pacientes em hemodiálise com infecção

por SARS-CoV-2 também revelou uma associação significativa com a gravidade da doença e a mortalidade hospitalar. De um total de 94 pacientes, 57 (60,0%) necessitaram de internação após um tempo médio a partir do início dos sintomas de 4 dias (IIQ, 1-7) e a partir dos resultados positivos do teste RT-PCR de 4 dias (IIQ, 1-3). Além disso, 45 pacientes (79,0%) desenvolveram SARA e 24 pacientes (42,0%) foram a óbito após uma média de 9 dias (IIQ, 7-10) desde o início dos sintomas. Entre os pacientes que foram a óbito, a causa mais frequente do óbito foi a insuficiência respiratória secundária à SARA (63,05%). Entre os sobreviventes, 11 pacientes (19,0%) receberam alta após uma média de 8 dias da admissão (IIQ, 6,5-13) e 15 dias (IIQ, 12,5-17,5) desde o início dos sintomas. Após a análise de regressão logística univariada, a insuficiência cardíaca (OR 6,22 [IC95% 1,85–28,6]; $p=0,007$), a doença cardíaca isquêmica (OR 5,61 [1,65–25,9]; $p=0,01$), a febre no diagnóstico da doença (OR 18,2 [5,6–82,44]; $p=0,00013$), a falta de ar no diagnóstico (OR 18,17 [4,8–119,5]; $p=0,0002$), a mialgia ou a fadiga no diagnóstico (OR 5,6 [1,65–25,9]; $p=0,01$), os infiltrados na radiografia de tórax basal (OR 4,4 [1,67–13]; $p=0,004$), os níveis mais elevados de aspartato aminotransferase (OR 2,81 [1,08–7,6]; $p=0,04$), e os níveis mais elevados de proteína C reativa (OR 4,68 [1,83–12,7]; $p=0,002$) foram associados a maiores chances de desenvolver SARA durante a hospitalização. Além disso, a doença cardíaca isquêmica (OR 3,11 [1,02–9,6]; $p=0,05$), a febre no diagnóstico da doença (OR 18,7 [3,62–343]; $p=0,005$), a tosse no diagnóstico da doença (OR 3,5 [1,28–9,7]; $p=0,01$), a falta de ar no diagnóstico da doença (OR 5,3 [2–15]; $p=0,001$), e o nível mais alto de proteína C reativa no diagnóstico da doença (OR 6,0 [2,1–19]; $p=0,001$) foram associados a maior mortalidade entre os pacientes hospitalizados⁶⁰.

Wang et al. em um estudo retrospectivo de centro único de uma série de casos no Hospital Zhongnan da Universidade de Wuhan avaliaram os desfechos clínicos de pacientes em hemodiálise de manutenção com COVID-19 e o impacto de TCs de tórax proativas. De 202 pacientes em HD, 7 (3,5%) foram diagnosticados com infecção por SARS-CoV-2, sendo 5 pacientes por RT-PCR e 2 pacientes diagnosticados por RT-PCR como resultado da triagem por TC de tórax de 197 pacientes em HD assintomáticos. Com relação aos achados da TC de tórax, 13 pacientes apresentaram opacidade em vidro fosco, mas apenas 2 pacientes (15,0%) foram confirmados com COVID-19 pela RT-PCR. Entre os 7 pacientes com infecção confirmada, todos apresentaram

envolvimento pulmonar bilateral. Linfocitopenia (86%), LDH elevado (75%), dímero-D elevado (83%), PCR elevada (100%) e procalcitonina elevada (100%) foram os achados laboratoriais mais prevalentes em pacientes em HD infectados. Além disso, 4 pacientes (57,0%) receberam oxigenoterapia, 1 paciente recebeu ventilação mecânica não invasiva e invasiva (14,0%), 1 paciente desenvolveu SARA (14,0%) e 3 pacientes foram a óbito⁶¹. Além disso, outra análise retrospectiva de 31 pacientes em hemodiálise com COVID-19 revelou uma associação com doenças mais graves e desfechos mais adversos, pois 58,1% dos pacientes apresentaram disfunção orgânica, incluindo SARA (25,8%), insuficiência cardíaca aguda (22,6%) e choque séptico (16,1%)⁶². Além de piores desfechos clínicos, uma análise retrospectiva de 14 pacientes consecutivos em HD ou com DRC avançada que iniciaram a HD após o diagnóstico da COVID-19 na Coréia do Sul demonstrou um tempo médio prolongado de internação hospitalar e permanência na UTI nesses pacientes, sendo 22 e 6 dias, respectivamente⁶³.

Os desfechos clínicos de pacientes que requerem diálise peritoneal crônica (DP) associados à infecção por SARS-CoV-2 também são uma preocupação para nefrologistas. Sachdeva et al. em um estudo de série de casos incluindo 419 pacientes hospitalizados com DRET, 11 pacientes estavam em DP crônica (2,6%). Em relação às manifestações clínicas, os sintomas mais prevalentes foram febre (64%), diarreia (55%), falta de ar (45%), tosse (45%) e mialgias (36%). A maioria dos pacientes apresentou opacidades bilaterais (82%) durante as imagens iniciais do tórax. Além disso, 3 pacientes (27%) foram admitidos na UTI necessitando de ventilação mecânica. A duração da internação hospitalar variou de 2 a 23 dias com uma média de 9 dias. Dois pacientes foram a óbito (18%) e 9 receberam alta do hospital (82%). Estudos adicionais com acompanhamento mais longo e uma população maior são necessários para uma análise mais precisa a respeito dos desfechos clínicos de pacientes em DP crônica com COVID-19⁶⁴.

Assim, a infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com DRET em diálise de manutenção parece estar associada a piores desfechos clínicos, perfil inflamatório e trombótico mais profundo, achados radiológicos mais graves, hospitalização prolongada e taxa de fatalidade mais alta^{57-61,63}.

Considerando o contexto perigoso da infecção por SARS-CoV-2, a fim de atenuar a propagação do vírus em pacientes com DRC submetidos à diálise, uma série de medidas de segurança foram adotadas por centros de hemodiálise e clínicas para operar eficientemente durante

toda a pandemia (Tabela 2)⁶⁵⁻⁷². No entanto, Corbett et al. em um estudo de coorte que avaliou a epidemiologia da COVID-19 em centros de diálise no Reino Unido revelou que a COVID-19 causou uma epidemia abrupta em pacientes e profissionais de saúde. Da coorte de 1.530 pacientes com insuficiência renal estabelecida tratados com diálise em unidades satélites, 300 pacientes (19,6%) desenvolveram a COVID-19⁷³. Em contraste, um estudo que analisou a incidência, os desfechos clínicos e os fatores de risco para mortalidade da COVID-19 na coorte nacional francesa de pacientes em diálise demonstrou que a prevalência da COVID-19 variou de menos de 1,0 a 10,0%⁷⁴. No entanto, entre 1.621 pacientes infectados, 344 vieram a óbito (20%) e 9% foram admitidos na UTI, destacando-se que a mortalidade dos pacientes da UTI foi maior em comparação com os pacientes que não necessitaram de cuidados intensivos (35,0 vs. 15,5%). Os fatores de risco para infecção em pacientes em diálise foram: sexo masculino (OR 1,2 [IC95% 1,1-1,4]), diabetes (OR 1,3 [1,1-1,4]), pacientes que necessitam de assistência para transferência (OR 1,5 [1,3-1,8]), e pacientes tratados em uma unidade de autocuidado (OR 1,3 [1,0-1,6]). Além disso, a diálise em casa foi associada a uma menor probabilidade de infecção por SARS-CoV-2 (OR 0,6 [0,4-0,8])⁷⁴. Apesar da menor incidência de infecção por SARS-CoV-2 em comparação com dados de Corbett et al., pacientes em diálise de manutenção com COVID-19 apresentaram alta mortalidade, sendo imperativo reforçar a proteção da equipe de saúde e a logística viável para garantir a segurança do paciente e o acesso a este tratamento indispensável durante este período crítico^{65,70-74}. O alto risco de transmissão do SARS-CoV-2, as altas taxas de hospitalização e maior morbimortalidade associados aos pacientes com DRET em hemodiálise aumentaram o apoio à diálise domiciliar durante a pandemia de COVID-19, particularmente para a modalidade de DP⁷⁵. Os principais achados de estudos envolvendo indivíduos com DRC em tratamento de diálise estão resumidos na Tabela 3.

RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL E COVID-19

As evidências sobre o manejo e o prognóstico de receptores de transplante renal com COVID-19 estão limitadas a relatos de casos. Na grande maioria dos casos, foi defendida a retirada ou redução de terapia imunossupressora e a manutenção ou introdução de corticosteroides, devido às suas propriedades imunomoduladoras, antiinflamatórias e vasculares, que proporcionam proteção imunológica ao aloenxerto renal. Entretanto, embora o momento ideal para a

TABELA 2 MEDIDAS DE SEGURANÇA PARA CENTROS DE DIÁLISE DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

Grupo	Principais recomendações
Pacientes em hemodiálise	<p data-bbox="523 331 659 357">1. Educação</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="523 380 1425 438">✓ Os pacientes devem ligar para as clínicas de diálise com antecedência, otimizando a logística específica de chegada individualizada, mitigando o risco de COVID-19. <li data-bbox="523 459 1425 517">✓ Os pacientes devem informar a equipe de saúde sobre a presença de sintomas suspeitos de COVID-19 antes da chegada. <li data-bbox="523 538 1270 563">✓ Os pacientes devem ser instruídos sobre o uso adequado de EPI. <li data-bbox="523 585 1321 610">✓ Os pacientes devem ser instruídos a se auto-isolarem com segurança. <p data-bbox="523 653 635 678">2. Triagem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="523 702 1425 759">✓ Triagem de temperatura para todos os pacientes na chegada às clínicas de diálise, sendo mandatória antes e depois das sessões. <li data-bbox="523 780 1425 838">✓ Todos os pacientes devem realizar a higiene das mãos ao chegarem às clínicas de diálise. <li data-bbox="523 859 1425 917">✓ Todos os pacientes devem usar equipamento de proteção individual o tempo todo durante as sessões de diálise. <li data-bbox="523 938 1425 995">✓ Os dialisadores de uso único de pacientes confirmados e/ou suspeitos devem ser descartados. <li data-bbox="523 1017 1425 1074">✓ Todos os pacientes dialíticos sintomáticos devem ser submetidos ao teste de triagem rt-PCR para COVID-19. <li data-bbox="523 1095 1425 1153">✓ Os pacientes sintomáticos devem ser mantidos em isolamento durante as sessões de diálise (aproximadamente 2 m de distância). <li data-bbox="523 1174 1425 1232">✓ Pacientes com sinais de infecção crítica devem ser imediatamente encaminhados a um hospital.
Equipe de saúde	<p data-bbox="523 1242 659 1268">3. Educação</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="523 1291 1002 1317">✓ Treinamento de EPI para uso apropriado. <li data-bbox="523 1338 1425 1395">✓ Uso de EPI em todos os momentos (bata de isolamento, luvas, máscara e proteção dos olhos). <li data-bbox="523 1417 1002 1442">✓ Estar atento aos sintomas da COVID-19. <li data-bbox="523 1464 1353 1489">✓ Implementação de rotina de desinfecção de todas as estações de diálise. <li data-bbox="523 1510 1425 1568">✓ Enfatizar e melhorar o conhecimento do paciente dialítico em relação aos riscos e infecciosidade do SARS-CoV-2. <li data-bbox="523 1589 890 1615">✓ Ficar em casa se sintomático. <p data-bbox="523 1636 635 1661">4. Triagem</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="523 1685 932 1710">✓ Medição da temperatura corporal. <li data-bbox="523 1732 1425 1789">✓ Os funcionários sintomáticos devem ser isolados e submetidos a protocolo específico. <li data-bbox="523 1810 1425 1868">✓ Todos os profissionais de saúde sintomáticos devem submeter-se ao teste de triagem rt-PCR antes da assistência ao paciente.

EPI: equipamentos de proteção individual

reintrodução de agentes imunossupressores seja bastante incerto, uma redução prolongada na imunossupressão aumenta o risco de rejeição do enxerto⁷⁶⁻⁸⁴.

Além disso, uma parte significativa dos relatórios preliminares mostra que os receptores de transplante renal com COVID-19 têm sintomas clínicos típicos, com febre e tosse sendo bastante recorrentes^{76,78,84}. Há também relatos de que, além de febre e tosse, os pacientes apresentaram diarreia e conjuntivite viral^{77,85}. Outro aspecto importante observado nos relatos de casos iniciais diz respeito às alterações radiográficas com infiltrados unilaterais ou bilaterais durante a admissão desses pacientes, dos quais a maioria requer suporte ventilatório, dada a rápida descompensação observada entre os pacientes que desenvolvem SARA⁷⁷⁻⁸⁴. As complicações pulmonares, infecciosas ou não, são conhecidas por serem uma causa importante de morbidade em pacientes submetidos à imunossupressão⁸⁶. Também é importante notar que quase todos os pacientes nestes relatórios apresentaram comorbidades como hipertensão, diabetes, câncer, obesidade, doenças respiratórias crônicas e doenças cardiovasculares, e alguns descreveram o desenvolvimento de lesões renais agudas após a admissão hospitalar.

Devresse et al. descreveram os desfechos clínicos e a mortalidade em uma série de casos de centro único com 22 casos de COVID-19 em uma coorte de 1.200 receptores de transplante renal na Bélgica. De um total de 22 pacientes, 18 (82%) necessitaram de internação, e a TC de tórax durante a admissão realizada em 15 pacientes revelou envolvimento leve em 3 pacientes (20%), envolvimento moderado em 8 pacientes (53%), envolvimento grave em 2 pacientes (13%), envolvimento extenso em 1 paciente (7%), e envolvimento crítico em 1 paciente (7%). Durante a internação hospitalar, a mediana da TFG foi de 45 (15–95) mL/min/1,73m², a mediana da PCR foi de 56 (1,5–314) mg/L, e a contagem média de linfócitos foi de 730 (50–1440)/μL. Além disso, 11 pacientes necessitaram de oxigenoterapia suplementar e 2 foram admitidos na UTI exigindo ventilação mecânica. Apesar de um pequeno número de pacientes e um curto período de acompanhamento, após um período de 18 dias, 13 (72%) dos 18 pacientes que necessitaram de internação receberam alta do hospital após uma média de 10 dias, porém 3 (17%) pacientes ainda estavam internados e 2 pacientes foram a óbito (11,1%)⁸⁷.

Em outro estudo de série de casos com 12 pacientes avaliando o curso clínico, características de imagem e desfechos clínicos da infecção por COVID-19 em

receptores de transplante renal, os sintomas mais comuns foram febre (75,0%), tosse (75,0%) e dispnéia (41,7%), e apenas 1 paciente apresentou sintomas gastrointestinais. A leucopenia foi observada em 4 pacientes (33,3%), a leucocitose em 1 paciente (8,3%), a PCR estava elevada em 10 pacientes (83,3%) e a creatina fosfoquinase estava elevada em 5 pacientes (55,0%). Durante a admissão hospitalar, a média de BUN foi de 82,9±55,2 mg/dL e a creatinina foi de 2,30±1,09 mg/dL. A TC inicial na admissão hospitalar revelou envolvimento pulmonar bilateral em oito pacientes e envolvimento unilateral em quatro pacientes, os lobos inferiores estavam comprometidos em 11 pacientes, e uma combinação de consolidação e opacidades em vidro fosco (GGO, do inglês ground glass opacities) foi o padrão mais prevalente na varredura da TC de tórax (75,05%). Os autores postulam que o espessamento do septo interlobular, os padrões multilobulares, as lesões consolidativas e um escore elevado de envolvimento pulmonar foram mais prevalentes entre os pacientes com desfechos mais adversos e SARA. Com relação aos desfechos clínicos, 10 pacientes foram admitidos na UTI, 9 foram intubados e 8 foram a óbito por pneumonia grave por COVID-19 e SARA. O tempo médio de internação hospitalar foi de 15 dias (IIQ 8,0–1,5) sendo mais longo em pacientes que vieram a óbito (18,0 dias, IIQ 12,3–21,5)⁸⁸.

Um estudo prospectivo avaliando os desfechos clínicos e a incidência da infecção por SARS-CoV-2 entre 1.216 receptores de transplante renal revelou que pacientes com transplante renal têm um alto risco de COVID-19 grave. Os sintomas mais frequentes foram febre (77%) e tosse (58%) e 60 pacientes (91%) necessitaram de internação. Além disso, 15 pacientes (22%) necessitaram de ventilação mecânica, sendo transferidos para a UTI. Notavelmente, a dispnéia foi o sintoma mais frequente em pacientes internados na UTI, sendo observada em 12 de 15 (80%) pacientes no grupo de ventilação mecânica invasiva comparado com 27% no grupo da não-invasiva. Além disso, a maioria dos pacientes que exigiam ventilação mecânica invasiva tinham opacidades pulmonares bilaterais e multifocais na radiografia ou na TC de tórax. A taxa de mortalidade relacionada à doença COVID-19 na coorte da população de transplante renal foi de 1,0%, no entanto 16 dos 66 (24,05%) receptores de transplante renal positivos para COVID-19 vieram a óbito. Após análise de regressão logística univariada, a etnia não branca (OR 2,17 [IC95% 1,23-3,78], p=0,007), a obesidade (OR 2,19 [1,19-4,05], p=0,01), a asma e a doença pulmonar crônica (OR 3,09 [1,49-6,41],

TABELA 3 RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS SOBRE DRC EM DIÁLISE E COVID-19

Autor	N	Desenho	Idade (anos)	Comorbidades	Principais achados
Xiong et al.	7.154	Retrospectivo	63,1 (13,4)	DCV (68,7%) DM (22,9%) DPOC (3,8%) Câncer (1,5%)	1. Manifestações Clínicas: -Febre (51,9%), fadiga (45,0%), tosse (37,4%), expectoração (29,0%) e dispneia (26,0%). 2. Evolução Clínica: - Disfunção orgânica aguda (30,5%), - Lesão cardíaca (28,2%), - Disfunção hepática (15,5%), - SARA (13,8%).
Fisher et al.	114	Coorte	64,5 (55,0-73,0)	HT (90,0%) DM (67,0%) DCV (55,0%) Câncer (12,0%)	1. COVID-19 grave: - Admissão na UTI (13,0%). - Ventilação mecânica (17,0%). 2. Mortalidade: - Óbito hospitalar (28,0%): - UTI (87,0%). - Enfermaria (19,0%).
Valeri et al.	59	Retrospectivo	63,0 (56-70)	HT (97,7%) DM (50,0%) DLP (59,1%) Obesidade (34,1%)	1.COVID-19 grave: - Ventilação mecânica (14,0%). 2. Mortalidade: - Óbito hospitalar: (31,0%). - Perfil laboratorial de pacientes que foram a óbito em comparação com sobreviventes: - WBC (507 vs. 312 U/L; p=0,04). - PCR (163,0 vs. 80,3 mg/L; p=0,01). - LDH (507 vs. 312 U/L; p=0,04).
Tortonese et al.	44	Retrospectivo	61,0 (51,5-72,5)	HT (97,7%) DM (50,0%) DLP (59,1%) Obesidade (34,1%)	1. Mortalidade Dialisado x não dialisado: 1.1 Taxa de Fatalidade: - Pacientes que requerem oxigenoterapia: (36,4%); pacientes de UTI: (60,0%); Pacientes não dialisados: (12,9%); Pacientes dialisados: (27,3%). 1.2 Fatores de risco para mortalidade (Análise Multivariada de Cox): - Tosse (HR 5,18); trombopenia \leq 120g/L (HR 10,22); LDH \geq 2N (HR 5,97); PCR \geq 175mg/L (HR 19,53).
Alberici et al.	94	Retrospectivo	72,0 (62,0-79,0)	HT (93,0%) DM (43,0%) DAC (17,0%) Câncer (12,0%)	1. Fatores de risco para SARA: - Histórico de DCI (OR 7,5); febre no diagnóstico (OR 17,0); Dispneia no início da doença (OR 20,0). 2. Fatores de risco para mortalidade: - Febre (OR 18,7); Tosse (OR 4,0); Aumento da PCR (OR 5,6).
Cécile et al.	1.621	Coorte	71,9 (60,8-81,0)	DM (50,8%) DAC (27,2%) DPOC (15,5%) Câncer (9,3%)	1. COVID-19 grave: - Admissão na UTI (9,0%). - Ventilação mecânica (51,0%). 2. Mortalidade: - Pacientes ambulatoriais (8,5%): - Hospitalizados (22,4%). - UTI (34,0% vs. 15,5%).

DM: diabetes mellitus; HT: hipertensão; DCV: doença cardiovascular; DAC: doença arterial coronariana; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; DP: doença pulmonar; DLP: dislipidemia; DCI: doença cardíaca isquêmica; UTI: unidade de terapia intensiva.

p=0,002) e o diabetes (OR 3,33 [1,92-5,77], p<0,001) foram independentemente associadas à COVID-19 em receptores de transplante renal⁸⁹. Caillard et al. em um estudo observacional baseado em registro, incluindo 279 pacientes receptores de transplante com COVID-19 na França, demonstraram uma alta taxa de mortalidade de 30 dias entre essa população de pacientes (22,8%). Além disso, a análise multivariável identificou a idade >60 anos, a doença cardiovascular e a dispneia como

fatores de risco independentes para mortalidade em pacientes hospitalizados⁹⁰.

Os estudos são controversos devido a sua heterogeneidade e a um grande número de fatores de confusão que influenciam o desfecho de cada caso, tais como idade dos pacientes, tempo de transplante, medicamentos e comorbidades. O desafio futuro é identificar os principais marcadores clínicos de mau prognóstico em pacientes com transplante renal, com estudos adicionais com períodos de acompanhamento

TABELA 4 RESUMO DOS PRINCIPAIS ESTUDOS SOBRE RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL E COVID-19

Autor	N	Desenho	Idade (anos)	Comorbidades	Principais achados
Devresse et al.	22	Coorte	57,0 (41,0-73,0)	HT (78,0%) DM (22,0%) DCV (22,0%) Obesidade (22,0%)	1. Manifestações clínicas: - Febre (78,0%), tosse (67,0%), dispneia (39,0%), sintomas digestivos (28,0%), sintomas neurológicos (16,0%). 2. Apresentação radiológica na TC: - Leve (20,0%), moderada (53,0%), grave (13,0%), extensa (7,0%), crítica (7,0%).
Abrishami et al.	12	Série de casos	66,0 (57,0-76,0)	0 (14,0%) 1 (22,0%) 2 (25,0%) 3 (13,0%) >4 (21,0%)	1. Manifestações clínicas: -Febre (75,0%), tosse (12,0%), dispneia (41,7%). 2. Apresentação radiológica na TC: - Envolvimento bilateral (66,7%), GGO (100,0%), consolidação (75,0%), espessamento do septo interlobular (41,7%).
Elias et al.	1.216	Prospectivo	56,4 ±13,4	DM (16,0%)	1. Fatores associados à COVID-19 em pacientes com KT (análise multivariada): - Etnia não-branca (OR 2,17 [1,23-3,78]; p=0,007), obesidade (OR 2,19 [1,9-4,05];p=0,01), asma e DPOC (OR 3,09 [1,49-6,41]; p=0,002), diabetes (OR 3,33 [1,92-5,77];p<0,001). 1.Manifestações clínicas: -Sintomas: Febre (80,0%), tosse (63,6%), diarreia (43,5%), dispneia (40,3%), e anosmia (14,1%). 2.Perfil laboratorial: - PCR, mg/L (62 [27-144]); procalcitonina, ng/mL (0,20 [0,14-0,48]); contagem de linfócitos, x10 ⁹ (0,66 [0,40-0,96]); contagem de plaquetas, x10 ⁹ /L (178 [145-238]); trombocitopenia, <150 x10 ⁹ /L (54 [29%]); creatinina, µmol/L (176 [131-244]). 3.Perfil radiográfico: - Infiltrados pulmonares na TC de tórax foram detectados em 87% dos pacientes. 4.Desfechos clínicos: - Complicações: Lesão renal aguda (43,6%), coinfeção bacteriana (23,5%), terapia renal substitutiva (11,1%), coinfeção viral (2,1%), coinfeção fúngica (2,5%). 5.COVID-19 grave: - Oxigenoterapia (72,4%), ventilação mecânica (29,6%), suporte de drogas vasoativas (11,1%). - UTI (36,0%); intervalo médio entre a hospitalização e a admissão na UTI foi de 4 dias [1-25 dias]. Fatores de risco: >60 anos (HR 1,63), IMC>25 kg/m ² (HR 1,80), diabetes (HR 1,73), dispneia (HR 2,28), febre (HR 1,77), procalcitonina >0,2 (HR 3,19), SatO ₂ <95,0% (HR 2,47). 6.Mortalidade: - Taxa de mortalidade em 30 dias: 22,8%
Caillard et al.	279	Observacional	61,6 (50,8-69,0)	HT (90,1%) DM (41,3%) DCV (36,2%) Câncer (15,5%)	Fatores de risco: idade >60 anos (HR 3,81), Histórico de DCV (HR 2,04), dispneia na admissão hospitalar (HR 2,35). - Taxa de mortalidade em 30 dias: 22,8%

DM: diabetes mellitus; HT: hipertensão; DCV: doença cardiovascular; IMC: índice de massa corporal.

mais longos e populações mais robustas de receptores de transplante renal imunossuprimido. A Tabela 4 resume os principais achados de estudos envolvendo receptores de transplante renal.

CONCLUSÃO

A DRC sob tratamento conservador ou diálise de manutenção parece estar associada a desfechos clínicos mais adversos, doenças mais graves, maior mortalidade e pior prognóstico em pacientes com infecção por COVID-19. Estudos adicionais ainda são necessários para elucidar o prognóstico e a evolução clínica dos receptores de transplante renal. O histórico de DRC deve ser levado em consideração durante a estratificação de risco de pacientes com COVID-19 confirmada ou suspeita. A detecção precoce de anormalidades renais, o suporte hemodinâmico ideal quando indicado e evitar drogas nefrotóxicas com um julgamento de risco-benefício são etapas essenciais para assegurar uma melhor evolução desses pacientes durante a hospitalização.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi financiado por bolsas de pesquisa do Conselho Brasileiro de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Distrito Federal, Brasil) e da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (FAPERJ, Brasil). Os patrocinadores não têm nenhum papel no desenho do estudo, coleta e análise de dados, interpretação dos resultados ou na preparação, revisão e aprovação do manuscrito.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram substancialmente para a coleta, análise e interpretação dos dados, para a redação do artigo e para a revisão crítica. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar;382:1199-207.
- World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19). Situation Report - 105 [Internet]. Geneva: WHO; 2019; [access in 2020 October 10]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>
- World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus disease (COVID-19) dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2019; [access in 2020 October 10]. Available from: <https://covid19.who.int/>
- Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and Influenza pandemics. *Lancet Infect Dis*. 2020 Sep;20(9):E238-E44.
- Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV), December 2019 to January 2020. *Euro Surveill*. 2020 Jan;25(4):2000058.
- Tong ZD, Tang A, Li KF, Li P, Wang HL, Yi JP, et al. Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 May;26(5):1052-4.
- Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020 Feb;395(10225):689-97.
- Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic transmission, the Achilles' Heel of current strategies to control Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May;382(22):2158-60.
- Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020 Aug;26:1636-43. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
- Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Resp Med*. 2020 Apr;8(6):E46-E7.
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017-32.
- Wu T, Zuo Z, Kang S, Jiang L, Luo X, Xia Z, et al. Multi-organ dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging Dis*. 2020 Jul;11(4):874-94.
- Neves PDMM, Sesso RCC, Thomé FS, Lugon JR, Nascimento MM. Brazilian dialysis census: analysis of data from 2019. *Braz J Nephrol*. 2020;42(2):191-200.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013 Jan;3(1):136-50.
- Bikbov B, Purcell C, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020 Feb;395(10225):709-33.
- Chou CY, Wang SM, Liang CC, Chang CZ, Liu JH, Wang IK, et al. Risk of pneumonia among patients with chronic kidney disease in outpatient and inpatient settings: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Dec;93(27):e174.
- Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, De Cobelli F, Ruggeri A, Galli L, et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in Milan, Italy. *Clin Immunol*. 2020 Aug;217:108509.
- De Lusignan S, Dorward J, Correa A, Jones N, Akinemi O, Amirthalingam G, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Sep;20(9):1034-42.
- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 May;97(5):829-38.
- Uribarri A, Nuñez-Gil IJ, Aparisi A, Becerra-Muñoz VM, Feltes G, Trabattoni D, et al. Impact of renal function on admission in COVID-19 patients: an analysis of the international HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) registry. *J Nephrol*. 2020 Jun;33:737-45.
- Portolés J, Marques M, Sánchez PL, De Valdenebro M, Muñoz E, Serrano ML, et al. Chronic kidney disease and acute kidney injury in the COVID-19 Spanish outbreak. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Aug;35(8):1353-61.
- Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol*. 2020 Jun;52(6):1193-4.
- Abrishami A, Khalili N, Dalili N, Tabari R, Farjad R, Samavat S, et al. Clinical and radiologic characteristics of COVID-19 in patients with CKD. *Iran J Kidney Dis*. 2020 Jul;14(4):267-77.
- Ji W, Huh K, Kang M, Hong J, Bae GH, Lee R, et al. Effect of underlying comorbidities on the infection and severity of COVID-19 in Korea: a nationwide case-control study. *J Korean Med Sci*. 2020 Jun;35(25):e237.
- Zhou Y, Yang Q, Chi J, Dong B, Lv W, Shen L, et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus

- disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 Oct;99:47-56.
26. Fried MW, Crawford JM, Mospan AR, Watkins SE, Hernandez BM, Zink RC, et al. Patient characteristics and outcomes of 11,721 patients with COVID-19 hospitalized across the United States. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug;ciaa1268.
 27. Hernández-Galdamez DR, González-Block A, Romo-Dueñas DK, Lima-Morales R, Hernández-Vizente IA, Lumberras-Guzmán M, et al. Increased risk of hospitalization and death in patients with COVID-19 and pre-existing noncommunicable diseases and modifiable risk factors in Mexico. *Arch Med Res.* 2020 Oct;51(7):683-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.07.003>
 28. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020 Jul;584:430-6.
 29. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli A, Bellani G, et al. Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul;180(10):1345-55.
 30. Yamada T, Mikami T, Chopra N, Miyashita H, Chernyavsky S, Miyashita S. Patients with chronic kidney disease have a poorer prognosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19): an experience in New York City. *Int Urol Nephrol.* 2020 May;52(7):1405-6.
 31. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 2020 Jul;12(13):12493-503.
 32. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar;323(11):1061-9.
 33. Guan WJ, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou C, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr;382:1708-20.
 34. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar;395(10229):1054-62.
 35. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020 Mar;367(6483):1260-3.
 36. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Itrurrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun;382(25):2441-8.
 37. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2431-40.
 38. Ghosal S, Mukherjee JJ, Sinha B, Gangopadhyay KK. The effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on death and severity of disease in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *medRxiv.* 2020 May 02; [Epub preprint]. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076661>
 39. Magalhaes GS, Rodrigues-Machado MG, Santos DM, Santos MJC, Santos RAS. Posicionamento da Sociedade Brasileira de Hipertensão em relação à polêmica do uso de inibidores do sistema renina angiotensina no tratamento de pacientes hipertensos que contraem infecção pelo coronavírus [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBH); 2020; [access in 2020 September 15]. Available from: <http://sbh.org.br/arquivos/posicionamento-da-sbh/>
 40. Rodrigues CIS. Posicionamento do Departamento de Hipertensão Sociedade Brasileira de Nefrologia. Bloqueadores do sistema renina angiotensina durante o curso de infecção pelo COVID-19 [Internet]. São Paulo: Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN); 2020; [access in 2020 September 15]. Available from: https://www.sbn.org.br/fileadmin/user_upload/Noticias/Posicionamento_DHA_BJN.pdf
 41. Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC). Segundo Posicionamento do Departamento de Hipertensão Arterial da Sociedade Brasileira de Cardiologia (DHA/SBC) sobre inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) e Coronavírus (COVID-19), em 30 de março de 2020 [Internet]. Rio de Janeiro: SBC; 2020; [access in 2020 September 29]. Available from: <http://departamentos.cardiol.br/sbc-dha/profissional/noticias/20200330-segundo-posicionamento-covid19.asp>
 42. International Society of Hypertension (ISH). A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19 [Internet]. ISH; 2020; [access in 2020 September 30]. Available from: <http://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/>
 43. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. HFSA/ACC/aha statement addresses concerns Re: using RAAS antagonists in COVID-19 [Internet]. Washington: American College of Cardiology (ACC); 2020; [access in 2020 September 29]. Available from: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
 44. Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic at the present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension.* 2020 Jun;75(6):1382-5.
 45. European Society of Cardiology (ESC). Position statement of the ESC Council on hypertension and angiotensin receptor blockers [Internet]. Europe: ESC; 2020; [access in 2020 September 10]. Available from: [http://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](http://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
 46. European Society of Hypertension (ESH). Jan Danser AH. COVID-19 and RAS blockers: a pharmacology perspective [Internet]. [access in 2020 September 3]. Available from: <https://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2020/04/COVID-19-and-RAS-Blockers.pdf>
 47. Lopes RD, Macedo AVS, Barros e Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, Arruda GDS, et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)--The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J.* 2020 aug;226:49-59.
 48. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. *Nephron.* 2020;144(5):213-21.
 49. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A. Management of patients on dialysis and with kidney transplantation during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int.* 2020 Apr;5(5):580-5.
 50. Wang H. Maintenance hemodialysis and coronavirus disease 2019 (COVID-19). Saving lives with caution, care, and courage. *Kidney Med.* 2020 May;2(3):365-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.03.003>
 51. Klinger AS, Silberzweig J. Mitigating risk of COVID-19 in dialysis facilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 May;15(5):707-9.
 52. Wang R, Liao C, He H, Hu C, Wei Z, Hong Z, et al. COVID-19 in hemodialysis patients. A report of 5 cases. *Am J Kidney Dis.* 2020 Jul;76(1):141-3.
 53. Pio-Abreu A, Nascimento MM, Vieira MM, Neves PDMM, Lugon JR, Sesso R. High mortality of CKD patients on hemodialysis with COVID-19 in Brazil. *J Nephrol.* 2020 Aug;33:875-7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00823-z>
 54. Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM, Chang Y, Tantistamo E, Ivaturi K, et al. A case of novel coronavirus disease 19 in a chronic hemodialysis patient presenting with gastroenteritis and developing severe pulmonary disease. *Am J Nephrol.* 2020 Mar;51(5):337-42.
 55. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020 May;97(5):824-8.
 56. Xiong F, Tang H, Liu L, Tu C, Tian JB, Lei CT, et al. Clinical characteristics of and medical interventions for COVID-19 in hemodialysis patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jul;31(7):1387-97.
 57. Fisher M, Yunes M, Mokrzycki MH, Golestaneh L, Alahiri E, Coco M. Chronic hemodialysis patients hospitalized with COVID-19: short-term outcomes in the Bronx, New York. *Kidney 360.* 2020 Aug;1(8):755-62.
 58. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, Radhakrishnan J, et al. Presentation and outcomes of patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jul;31(7):1409-15.
 59. Tortonese S, Scriabine I, Anjou L, Loens C, Michon A, Benabdelhak M, et al. COVID-19 in patients on maintenance dialysis in the Paris region. *Kidney Int Rep.* 2020 Sep;5(9):1535-44.

60. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. A report from the Brescia Renal COVID Task Force on the clinical characteristics and short-term outcome of hemodialysis patients with SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int.* 2020 Jul;98(1):20-6.
61. Wang R, He H, Liao C, Hu H, Hu C, Zhang J, et al. Clinical outcomes of hemodialysis patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and impact of proactive chest computed tomography scans. *Clin Kidney J.* 2020 Jun;13(3):328-33.
62. Zhang J, Cao F, Wu SK, Xiang-Heng L, Li W, Li GS, et al. Clinical characteristics of 31 hemodialysis patients with 2019 novel coronavirus: a retrospective study. *Ren Fail.* 2020;42(1):726-32.
63. Jung HY, Lim JH, Kang SK, Kim SG, Lee YH, Lee J, et al. Outcomes of COVID-19 among patients on in-center hemodialysis: an experience from the Epicenter in South Korea. *J Clin Med.* 2020;9(6):1688.
64. Sachdeva M, Uppal NN, Hirsch JS, Ng JH, Malieckal D, Fishbane S, et al. COVID-19 in hospitalized patients on chronic peritoneal dialysis: a case series. *Am J Nephrol.* 2020;51(8):669-73.
65. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, Covic A, Davenport A, Kanday M. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in hemodialysis centers. *Nephrol Dial Transpl.* 2020;35:737-41.
66. Abreu AP, Riella MC, Nascimento MM. The Brazilian Society of Nephrology and the Covid-19 pandemic. *Braz J Nephrol.* 2020;42(2 Suppl 1):1-3.
67. Moura-Neto JA, Abreu AP, Delfino VDA, Misael AM, D'Avila R, Silva DR, et al. Good practice recommendations from the Brazilian Society of Nephrology to dialysis units concerning the pandemic of the new coronavirus (Covid-19). *Braz J Nephrol.* 2020;42(2):15-17.
68. Moura-Neto JA, Palma LMP, Marchiori GF, Stucchi RSB, Misael AM, D'Avila R, et al. Recommendations from the Brazilian Society of Nephrology for approaching Covid-19 diagnostic testing in dialysis units. *Braz J Nephrol.* 2020;42(2):4-8.
69. Calice-Silva V, Cabral AS, Bucharles S, Moura-Neto JA, Figueiredo AE, Franco RP, et al. Good practices recommendations from the Brazilian Society of Nephrology to Peritoneal Dialysis Services related to the new coronavirus (Covid-19) epidemic. *Braz J Nephrol.* 2020;42(2 Suppl 1):18-21.
70. Meijers B, Messa P, Ronco C. Safeguarding the maintenance hemodialysis patient population during the coronavirus disease 19 pandemic. *Blood Purif.* 2020 Apr;49(3):259-64.
71. Li J, Xu G. Lessons from the experience in Wuhan to reduce risk of COVID-19 infection in patients undergoing long-term hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 May;15(5):717-9.
72. Tang B, Xiong Y, Tian M, Yu J, Xu L, Zhang L, et al. COVID-19 pneumonia in a hemodialysis patient. *Kidney Med.* 2020 May/ Jun;2(3):354-8.
73. Corbett RW, Blakey S, Nitsch D, Loucaidou M, McLean A, Duncan N, et al. Epidemiology of COVID-19 in an urban dialysis center. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Aug;31(8):1815-23.
74. Cécile C, Florian B, Carole A, Clémence B, Philippe B, François C, 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 Aug;98(6):1519-29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.042>
75. Brown EA, Jeffrey P. Increasing peritoneal dialysis use in response to the COVID-19 pandemic: will it go viral?. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Sep;31(9):1928-30.
76. Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, Zaza G, Manenti L, Antoni AD, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020;20:1941-3.
77. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2020 Jun;382(25):2475-7.
78. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int.* 2020 Jun;97(6):1083-8.
79. Kim Y, Kwon O, Paek JH, Park WY, Jin K, Hyun M. Two distinct cases with COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020 Aug;20(8):2269-75.
80. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant.* 2020 Jul;20(7):1859-63.
81. Marx D, Moulin B, Fafi-Kremer S, Benotmane I, Gautier G, Perrin P, et al. First case of COVID-19 in a kidney transplant recipient treated with belatacept. *Am J Transplant.* 2020 Jul;20(7):1944-6.
82. Fontana F, Alfano G, Mori G, Amurri A, Tei L, Ballestri M, et al. Covid-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with Tocilizumab and Hydroxychloroquine. *Am J Transplant.* 2020 Jul;20(7):1902-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.15935>
83. The Columbia University Kidney Transplant Program. Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jun;31(6):1150-6.
84. Seminari E, Colaneri M, Sambo M, Gallazzi I, Di Matteo A, Roda S, et al. SARS Cov2 infection in a renal transplanted patient: a case report. *Am J Transplant.* 2020 Jul;20(7):1882-4.
85. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, Moreno A, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: does immunosuppression alter the clinical presentation?. *Am J Transplant.* 2020 Apr;20(7):1875-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.15874>
86. Shelhamer JH, Toews GB, Masur H, Suffredini AF, Pizzo PA, Walsh TJ, et al. Respiratory disease in the immunosuppressed patient. *Ann Intern Med.* 1992 Sep;117(5):415-31.
87. Devresse A, Belkir L, Vo B, Ghaye B, Scohy A, Kabamba B, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients: a single-center case series of 22 cases from Belgium. *Kidney Med.* 2020 Jul/ Aug;2(4):459-66.
88. Abrishami A, Samavat S, Behnam B, Arab-Ahmadi M, Nafar M, Taheri MS. Clinical course, imaging features, and outcomes of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Eur Urol.* 2020 May;78(2):281-6.
89. Elias M, Pievani D, Randoux C, Louis K, Denis B, Delion A, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients: disease incidence and clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Oct;31(10):2413-23. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050639>
90. Caillard S, Anglicheau D, Matignon M, Durrbach A, Greze C, Firmat L, et al. An initial report from the French SOT COVID registry suggests high mortality due to COVID-19 in recipients of kidney transplants. *Kidney Int.* 2020 Dec;98(6):1549-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.08.005>