



**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**  
**CURSO DE MEDICINA**

**SIBELE SANTOS NASCIMENTO**

**AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DO COVID-19 EM PORTADORES DE  
DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**SALVADOR - BA**

**2023**

**SIBELE SANTOS NASCIMENTO**

**AVALIAÇÃO DA GRAVIDADE DO COVID-19 EM PORTADORES DE  
DOENÇA RENAL CRÔNICA DIALÍTICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de medicina.

Orientador(a): Ana Verena Almeida Mendes

**SALVADOR**

**2023**

## RESUMO

**Introdução:** Segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia, estima-se que haja atualmente no mundo 850 milhões de pessoas com doença renal, decorrente de várias causas. Além da alta prevalência, é sabido que pacientes renais crônicos estão frequentemente associados a pior prognóstico clínico e a maiores riscos de infecção, principalmente respiratória, em casos de COVID-19. Por isso, é crucial uma compreensão mais precisa do prognóstico e da evolução clínica dos pacientes com DRC infectados pela COVID-19. **Objetivo:** Avaliar a gravidade do quadro de COVID-19 ocorrido em pacientes com doença renal crônica dialítica. **Métodos:** Foi realizada revisão sistemática utilizando-se os descritores “covid-19” e “dialysis”, nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo e Google acadêmico. Foram incluídos estudos publicados nos últimos três anos, que avaliem pacientes acima de 18 anos em terapia substitutiva renal há mais de 6 meses, com confirmação de COVID documentado por PCR ou antígeno. Foram excluídos estudos em outro idioma que não espanhol, inglês e português. Artigos que não disponibilizam resumo. **Resultados:** Os artigos foram realizados em 4 países diferentes, entre os anos de 2021 e 2022. No total, 866 pacientes, com tempo de diálise médio de 2,6 a 3,9 anos e uma média de idade de 21 a 98 anos foram analisados. A mortalidades dos pacientes renais crônicos dialíticos nesses estudos variou de 7% a 28%. Já a hospitalização, necessidade de ventilação mecânica e de UTI, variou 20% a 83,83%, 6% a 28% e de 6% a 31%, respectivamente. **Conclusão:** Na presente revisão sistemática, identificou-se uma elevada frequência de quadros graves de COVID-19 em doentes renais crônicos dialíticos, com desfechos desfavoráveis e altas taxas de mortalidade.

Palavras-chave: COVID-19, SARS-CoV-2, gravidade, mortalidade, diálise.

## ABSTRACT

**Introduction:** According to data from the Sociedade Brasileira de Nefrologia, it is estimated that there are currently 850 million people with kidney disease worldwide, resulting from various causes. Besides the high prevalence, it is known that chronic kidney disease patients are often associated with worse clinical prognosis and higher risks of infection, especially respiratory, in cases of COVID-19. Therefore, a more accurate understanding of the prognosis and clinical course of CKD patients infected with COVID-19 is crucial. **Objective:** To evaluate the severity of COVID-19 occurring in patients with dialytic chronic kidney disease. **Methods:** A systematic review was conducted using the descriptors "covid-19" and "dialysis" in the electronic databases PubMed, Scielo and Google academic. We included studies published in the last three years, evaluating patients over 18 years on renal replacement therapy for more than 6 months, with confirmation of COVID documented by PCR or antigen. Studies in languages other than Spanish, English, and Portuguese were excluded. Articles not providing abstract. **Results:** The articles were conducted in 4 different countries between the years 2021 and 2022. In total, 866 patients, with a mean dialysis time of 2.6 to 3.9 years and a mean age of 21 to 98 years were analyzed. The mortality of dialysis chronic kidney patients in these studies ranged from 7% to 28%. Hospitalization, need for mechanical ventilation and ICU varied from 20% to 83.83%, 6% to 28% and 6% to 31%, respectively. **Conclusion:** In this systematic review, we identified a high frequency of severe COVID-19 in chronic renal failure patients on dialysis, with unfavorable outcomes and high mortality rates.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, severity, mortality, dialysis.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2. OBJETIVO.....</b>	<b>2</b>
<b>3. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>3</b>
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>7</b>
<b>4.1 Desenho de estudo.....</b>	<b>7</b>
<b>4.2 Pergunta de investigação.....</b>	<b>7</b>
<b>4.3 Estratégias de busca.....</b>	<b>7</b>
<b>4.4 Critérios de inclusão e exclusão.....</b>	<b>7</b>
<b>4.5 Avaliação da qualidade dos estudos.....</b>	<b>7</b>
<b>4.6 Variáveis do estudo.....</b>	<b>8</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....</b>	<b>8</b>
<b>6. RESULTADOS.....</b>	<b>9</b>
<b>7. DISCUSSÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>19</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>20</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia, estima-se que haja atualmente no mundo 850 milhões de pessoas com doença renal, decorrente de várias causas. A Doença Renal Crônica (DRC) causa pelo menos 2,4 milhões de mortes por ano, com uma taxa crescente de mortalidade. No Brasil, a estimativa é de que mais de 10 milhões de pessoas tenham a doença e que 150 mil pessoas fazem diálise. Pacientes com doença renal crônica (DRC) parecem ser mais suscetíveis a formas severas da COVID-19 pois apresentam um estado pró-inflamatório com defeitos funcionais em populações de células imunes inatas e adaptativas e maior risco de infecção do trato respiratório superior e de pneumonia, tanto comunitária quanto nosocomial [1][2]. Pacientes em terapia de substituição renal (TSR) contínua também constituem população vulnerável em razão de idade avançada, comorbidades subjacentes, resposta imune disfuncional e aglomeração em unidades de diálise, com necessidade de visitas frequentes aos serviços de saúde [3].

Além da alta prevalência, é sabido que pacientes renais crônicos estão frequentemente associados a pior prognóstico clínico e a maiores riscos de infecção, principalmente respiratória, em casos de COVID-19 [4]. Estudos afirmam que a taxa de letalidade dos casos em pacientes hospitalizados foi de 13%. Os fatores prognósticos que têm sido associados ao aumento do risco de doença grave, hospitalização ou internação em unidade de terapia intensiva, desfechos desfavoráveis e mortalidade incluem, entre outros fatores: hipertensão, doenças cardiovasculares, doença cerebrovascular, doença arterial periférica, demência, diabetes, doença respiratória crônica (por exemplo, DPOC, apneia obstrutiva do sono), malignidade ativa, imunossupressão, doença hepática ou renal crônica, doença reumática, coinfeção bacteriana ou fúngica. A taxa de letalidade dos casos é mais elevada em pacientes com doença crítica, variando de 26% a 67% nos estudos [5]. Por isso, é crucial uma compreensão mais precisa do prognóstico e da evolução clínica dos pacientes com DRC infectados pela COVID-19.

Estudos indicam que a alta incidência de envolvimento renal observada em pacientes hospitalizados com COVID-19 também pode ser devido à presença de insuficiência renal crônica prévia. Como é o caso de Cheng et al, em uma análise prospectiva de 701 pacientes com COVID-19, que demonstrou que creatinina sérica elevada aumentou o risco de morte hospitalar em 3 vezes. Somado a isso, o estudo afirma que a DRC prévia está associada a um estado pró-inflamatório, com defeitos funcionais em populações de células imunes inatas e adaptativas e maior risco de infecção do trato respiratório superior e de pneumonia, 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 mortalidade [1].

Entretanto, o cenário clínico de DRC e COVID-19, particularmente o grupo dos dialíticos, ainda se encontra nebuloso e disperso na comunidade científica. Uma análise sistemática da frequência e prognóstico de COVID-19 é necessário para entender a extensão e gravidade dos resultados clínicos associados ao COVID-19 em pessoas com DRC, além de compilar e facilitar o acesso à essas informações. Isso pode fornecer aos médicos e estudiosos conhecimento para estratégias de tratamento e vacinação, manejo de recursos, estratificação de acordo com o risco de resultados em diretrizes clínicas, formulação de políticas de saúde pública e ensaios de intervenção com objetivo de mitigar a evolução desfavorável e maior mortalidade nesse grupo, se for o caso. Além disso, se mostra uma importante forma de mensurar o excesso de risco para gravidade atribuível a COVID-19 na progressão natural da doença crônica renal, caso haja alguma diferença importante na frequência de casos graves nesse grupo de pacientes em relação com a população geral sem DRC.

## **2. OBJETIVO**

Avaliar a gravidade do quadro de COVID-19 ocorrido em pacientes com doença renal crônica dialítica.

### 3. REVISÃO DE LITERATURA

- **Imunopatogênese geral da COVID-19**

A doença do coronavírus 2019 (COVID-19) causada pela síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2) foi declarada como uma nova pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março de 2020. A COVID-19 causa tanto pneumonia quanto síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Outras complicações do COVID-19 podem incluir lesão hepática aguda, cardíaca e renal, bem como infecção secundária e resposta inflamatória [6].

O risco de infecção e exposição por SARS-CoV-2 na população com doença renal crônica avançada, com foco especial em pacientes em hemodiálise crônica é muito maior do que na população geral [7]. Isso é explicado pela fragilidade que a DRC avançada impõe em pacientes renais crônicos, visto que necessitam de maior assistência e permanência em centros de saúde para consultas ambulatoriais, centros de hemodiálise, controles em policlínica de diálise peritoneal e transplante. No decorrer da “primeira onda” da infecção, surge a partir de relatos de centros europeus que entre 5% e 20% dos pacientes que frequentam centros de hemodiálise seriam infectados com SARS-CoV-2 [8]. A necessidade de deslocamento frequente a centros de hemodiálise e a aglomeração em tais ambientes aumentam o risco de infecção pelo SARS-CoV-2. Tal fato preocupou a sociedade científica de modo nacional e internacional, que publicou medidas de segurança e recomendações para tentar diminuir o contágio por COVID-19 nesse grupo [9].

Ambas as imunidades, inata e adaptativa, podem ser ativadas pela infecção por SARS-CoV-2. Foi demonstrado que a infecção de células mononucleares, além do recrutamento de células imunes, pode ocasionar respostas inflamatórias maciças na fase tardia da doença [10]. Essas respostas imunes inflamatórias descomensuradas podem levar a danos teciduais locais e sistêmicos. Em pacientes com COVID-19 grave, eosinopenia e linfopenia com diminuição severa na frequência de células T CD4+ e CD8+, células B e células natural killer (NK) são particularmente comuns [11,12].

Diversos mecanismos podem possivelmente colaborar para a linfopenia percebida em pacientes com COVID-19, incluindo efeitos do meio de citocinas. Diao et al apresentou uma correlação entre linfopenia e IL-6, IL-10 e TNF- $\alpha$ , enquanto as frequências de células T restauradas pareadas com níveis globais de citocinas pró-inflamatórias mais baixas foram observadas em pacientes convalescentes [13]. Além disso, uma resposta imune humoral vigorosa (resposta de células B) também é desencadeada, como revelado pela detecção quase universal de IgM, IgG e IgA específicos de vírus, e anticorpos IgG neutralizantes (nAbs) nos dias subsequentes a infecção. Variados estudos

demonstraram soroconversão em pacientes com COVID-19 entre 7 e 14 dias após o início dos sintomas, com títulos de anticorpos persistentes nas semanas após a eliminação viral. No entanto, a resposta de memória de longo prazo ainda não foi estabelecida como resultado do momento do surto. Contudo, estudos já demonstraram um aumento na população de plasmócitos em pacientes gravemente enfermos ou recém recuperados [14].

A neutrofilia e um aumento na proporção neutrófilos/linfócitos geralmente são acompanhados por gravidade avançada e desfecho clínico ruim [15]. Os pacientes mais graves apresentam “tempestade de citocinas” (CS) caracterizada por citocinas pró-inflamatórias mais altas no soro [12]. Além disso, anticorpos específicos de IgG, IgM e IgA contra SARS-CoV-2 podem ser detectados na maioria dos pacientes. A elucidação dessas alterações imunopatológicas pode fornecer possíveis alvos para a imunoterapia e é fundamental para a escolha do melhor manejo clínico pelos provedores.

Uma resposta imune inata e adaptativa humana eficiente contra vírus compreende a secreção de várias citocinas pró-inflamatórias e a ativação de diversos subconjuntos de células T que são elementares para controlar a replicação viral, conter a propagação do vírus, restringir a inflamação e eliminar as células infectadas [16–18]. A resposta saudável das células T é uma agregação de eventos bem balanceado formado pelas principais populações de células T reativas [19]. O estímulo constante do antígeno viral resulta na exaustão das células T CD8+, o que reverbera um decréscimo nas funções efectoras e, também na capacidade proliferativa [20].

A lesão tecidual causada pelo SARS-CoV-2 resulta numa secreção excessiva de citocinas pró-inflamatórias e o recrutamento de outras células pró-inflamatórias, como granulócitos e macrófagos [21]. Isso desencadeia uma bola de neve de secreção de citocinas e recrutamento de leucócitos acarretando uma resposta inflamatória sistêmica denominada como síndrome de ativação de macrófagos (SAM) ou linfocitose hemofagocítica secundária (HLH) popularmente chamada de tempestade de citocinas (CS). Vários aspectos de outras infecções virais, como o perfil imunológico, marcadores sorológicos e características clínicas, foram demonstrados como parecidos do COVID-19 [22].

Dois estudos demonstraram a correlação entre aumento dos níveis de citocinas e agravamento da lesão pulmonar. Um nível elevado de IL-6, um contribuinte expressivo para CS, foi verificado em pacientes infectados por SARS-CoV-2 leves e graves, com um aumento imponente desse nível de citocina em pacientes com progressão grave da doença em comparação com aqueles com progressão leve [23] [12].

Estudos mostram que o SARS-CoV-2 pode infectar as células epiteliais alveolares dos pulmões através do receptor da enzima conversora de angiotensina II (ECAII). Essa enzima é também expressa em outros tecidos, como os rins, isso explicaria as frequentes lesões renais em pacientes com COVID-19 [24].

- **Imunopatogênese da lesão renal aguda na COVID-19**

Depois de ocorrido a infecção pulmonar, o vírus SARS-CoV-2 seguiria seu caminho rumo a corrente sanguínea até os rins, onde se acumula e causa danos às células epiteliais tubulares renais por uma via dependente de ECA II [21].

As complicações renais por COVID-19 podem ocorrer em qualquer etapa da infecção, entretanto, estão cada vez mais frequentemente ocorrendo em fases tardias da doença. A patogênese da lesão renal na COVID-19 ainda não é suficientemente esclarecida na comunidade científica, mas foi observado que a presença de comorbidades influencia no desenvolvimento da doença. Nesse sentido, a incidência de lesão renal em pacientes com comorbidades renais são significativamente maiores que em paciente sem comorbidades (54,5% vs 2,0%,  $p < 0,001$ ) [25].

Estudiosos descobriram que de todos os pacientes com anormalidades na função renal, durante a COVID-19, 13% tinham uma doença renal subjacente e 2% uma história de doença renal crônica (CKD) [26]. Tal fato é explicado pelo estado pró-inflamatório contínuo ao qual os pacientes com história de DRC estão expostos, com presença de defeitos funcionais na imunidade inata e adquirida, sendo assim, são reconhecidos como população mais susceptível a infecções. Contudo, somente essa justificativa não é o bastante para explicar a ocorrência recorrente de IRA em paciente com COVID-19, e talvez apenas fortalece o que foi demonstrado em outros estudos, a exemplo de [25], o qual demonstrou que pacientes com comorbidades renais possuem maiores riscos para desenvolvimentos de LRA, embora não seja aplicado exclusivamente a eles.

Existe uma notável conexão entre a gravidade de pacientes com COVID-19 e estado renal. Muitos estudos demonstram maior mortalidade da doença em pacientes que tiveram complicações renais. Esses estudos encontraram que 25% dos pacientes que morreram apresentavam LRA, enquanto apenas 1% dos pacientes recuperados apresentou esta complicação. Outro dado importante deste estudo foi que, dos 29 pacientes que tiveram LRA, 96,55% morreram [27].

Nesse sentido, [26] analisaram dados de 701 pacientes na China e foi observado que uma parcela dos pacientes já apresentava alterações renais prévias no momento da admissão hospitalar, como creatinina sérica aumentada, ureia sérica elevada, proteinúria e hematuria. Sendo assim, os autores do estudo concluíram que a taxa de mortalidade por COVID-19 foi significativamente mais alta em pacientes previamente portadores de alterações renais.

Pacientes com DRC avançada, em diálise crônica e transplante renal representam, particularmente, uma população com grande risco à infecção por SARS-CoV-2 e para o desenvolvimento da doença (COVID-19), visto que apresentam uma progressão de doença significativamente desfavorável quando comparada com a população geral. Essa alta prevalência de infecção por SARS-CoV-2 em paciente com DRC se associa a uma taxa de mortalidade muito alta. Se for comparado o risco de morte por COVID-19 em pacientes com DRC e em

pacientes sem DRC que desenvolveram quadros graves e necessitaram de internação, é notável que esse risco está entre 30% e 130% maior, com taxa de mortalidade relatada entre 16% e 32% [28] [29] [30].

Esse aumento de mortalidade é explicado parcialmente pelo comprometimento imunológico ligado à DRC e a forte imunossupressão a qual os receptores de transplantes estão expostos. Não obstante, esse mesmo grupo de pacientes apresentam com muita frequência outras comorbidades associadas, como diabetes, obesidade, cardiopatias, pressão alta, entre outras, as quais contribuem para pior prognóstico e evolução desfavorável da doença, além de aumentar as chances de adoecimento [31][8][32]. O sistema imunológico é afetado de forma importante por uremia. Pacientes com doença renal terminal podem ser mais vulnerável a infecções e podem ter uma resposta à vacinação abaixo do esperado [33].

A pandemia de SARS-CoV-2 gerou efeitos indiretos ainda não bem descritos e entendidos, especialmente na população em diálise crônica. O temor diante da ameaça de infecção determinou em todo o mundo comportamentos amedrontados e hesitantes, com maior número de faltas às sessões de hemodiálise, diminuição do número de consultas de seguimento agendadas em diálise peritoneal e transplante e, redução do número de consultas emergentes nesta população. Essa mudança comportamental populacional impactou na eficácia da assistência à diálise e no controle desse quadro, fato que está associado ao aumento da mortalidade desse grupo [34] [32].

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1 Desenho de estudo**

Revisão sistemática.

### **4.2 Pergunta de investigação**

Há uma elevada frequência de quadros graves da COVID-19 em pacientes renais crônicos que se submetem a diálise?

### **4.3 Estratégias de busca**

Foi realizada revisão sistemática. A estratégia de busca utilizada foi a pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scielo e Google acadêmico. As buscas foram feitas por meio da combinação de descritores, incluindo termos do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), correspondentes a “covid-19” e “dialysis”, obtendo-se o detalhamento de busca: “Sars-CoV-2 AND dialysis” OR “Covid-19 AND dialysis” OR “Covid-19 and Chronic Kidney Disease” OR “Covid-19 and CKD” “Sars-Cov-2 AND CKD” OR “Covid-19 AND kidney replacement therapy” OR “Covid-19 AND end-stage kidney”. Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, a fim de se somarem ao trabalho e à revisão da literatura. A revisão sistemática não se restringiu a publicações em inglês, pois também foram incluídos estudos escritos em português e espanhol.

### **4.4 Critérios de inclusão e exclusão**

Critérios de inclusão: Estudos publicados nos últimos três anos, que avaliem pacientes acima de 18 anos em terapia substitutiva renal há mais de 6 meses, com confirmação de COVID documentado por PCR ou antígeno. Estudos de Coorte retrospectivos ou prospectivos, caso-controles e descritivos.

Critérios de exclusão: Estudos em outro idioma que não espanhol, inglês e português. Artigos que não disponibilizam resumo. Estudos não observacionais (relato de caso, série de casos e revisão sistemática). Artigos com população pediátrica.

### **4.5 Avaliação da qualidade dos estudos**

Os trabalhos foram avaliados por dois autores que, de forma independente, de acordo com o Score STROBE. Cada autor avaliou separadamente os textos

completos, para inclusão nesta revisão sistemática. A busca manual seguiu o mesmo princípio de seleção.

#### **4.6 Variáveis de estudo**

Autoria, ano de publicação, idioma, metodologia, periódico, gravidade do COVID, mortalidade.

### **5. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Se tratando de uma revisão sistemática não foi necessário submeter ao CEP.

## 6. RESULTADOS

Aplicando-se a combinação e contração de descritores do Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), correspondentes a “covid-19” e “dialysis”, obtiveram-se nas bases de dados: PubMed, Scielo e Google Scholar o total de 218 trabalhos. O procedimento de escolha dos estudos está detalhado na Figura 1. A partir dos 5 estudos selecionados, realizou-se a busca manual nas referências, totalizando 103 artigos, nenhum elegível para a presente revisão sistemática

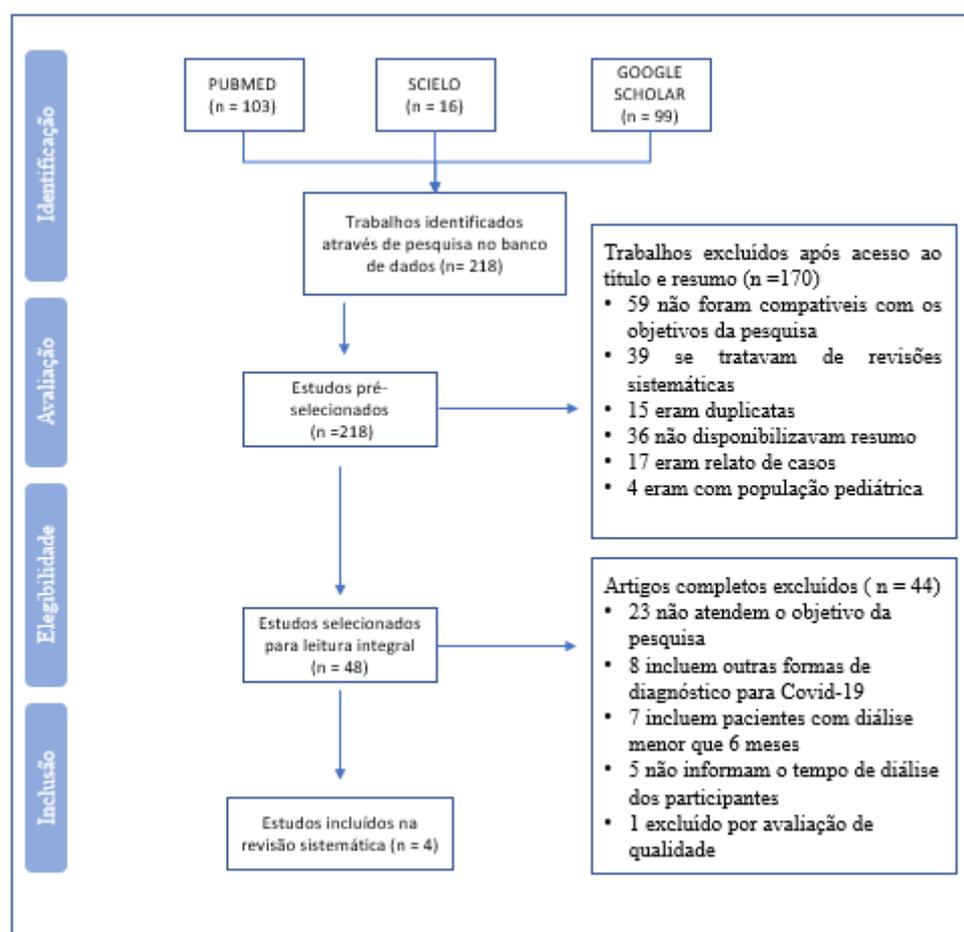


Figura 1. Fluxograma do procedimento de escolha dos estudos

Os artigos selecionados apresentavam diferentes desenhos: 2 estudos observacionais, 2 coorte retrospectivos e 1 transversal descritivo. As características gerais estão resumidas na Tabela 1. Um artigo foi excluído do estudo por não atingir a pontuação mínima na avaliação de qualidade (18 pontos).

Quadro 1- Pontuação de qualidade dos artigos com base no checklist STROBE[35]

AUTOR	ANO DE PUBLICAÇÃO	PONTUAÇÃO STROBE
Bisigniano et al.	2021	16
Yavuz et al	2022	20
Polacchini et al	2021	18
Hakami et al	2021	19
Reis et al	2021	19

Tabela 1. Características gerais dos estudos selecionados, ordenados por ano de publicação

Autores (ano)	Periódico publicado	País de origem	Desenho do estudo	Amostra (n)	Critério diagnóstico para Covid-19	Características da diálise	Tempo médio de diálise
Yavuz et al (2022) (3)	Springer Nature B.V	Turquia	Observacional	200	RT- PCR	Hemodiálise e diálise peritoneal	32 meses
Polacchini et al (2021) (4)	Elsevier España	Brasil	Observacional prospectivo	497	RT- PCR	Diálise peritoneal e hemodiálise	40.7 meses
Hakami et al (2021) (7)	Dove Medical Press Limited	Arábia Saudita	Coorte retrospectivo	101	RT- PCR	Diálise peritoneal e hemodiálise	3.9 anos
Reis et al (2021) (9)	Publicações Ciência & Vida	Portugal	Coorte retrospectivo	68	RT- PCR	Hemodiálise de manutenção	3 anos

Os artigos foram realizados em 4 países diferentes, entre os anos de 2021 e 2022. No total, 866 pacientes, com tempo de diálise médio de 2,6 a 3,9 anos e uma média de idade de 21 a 98 anos foram analisados.

Tabela 2- Informações relativas a indicadores de gravidade

Autores (ano)	SARS-COV-2 (+), n (%)	Média de idade	Comorbidades, n	Hospitalização, n (%)	Ventilação mecânica, n (%)	UTI, n (%)	Morte, n (%)
Yavuz et al (2022)	85(42,5%)	63 anos	DPOC (6), hipertensão (72), diabetes mellitus (66), doença arterial coronariana (41), insuficiência cardíaca (19)	42(49,5%)	28(73,8%)	31(90,3%)	28(73,8%)
Polacchini et al (2021)	44(8,8%)	57 anos	Doença cardiovascular (19), hipertensão (39), diabetes mellitus (21), doença pulmonar (7), câncer (6).	20(45,4%)	7(15,9%)	10(22,7%)	7(15,9%)
Hakami et al (2021)	101 (100%)	55 anos	Doença cardiovascular (17), hipertensão (89), diabetes mellitus (47), obesidade (14)	83,83(83%)	17(16,8%)	17(16,8%)	20(19,8%)
Reis et al (2021)	68(100%)	76 anos	Doença cardiovascular (30), hipertensão (54), diabetes mellitus (35), câncer (12), doença arterial periférica (8), doença cerebrovascular (24), doença pulmonar crônica (11), inibidor de RAAS (22).	38(55,9%)	6(8,8%)	6(8,8%)	23(33,8%)

Yavuz et al (2022) (3) realizou um estudo observacional com objetivo de investigar as taxas de mortalidade da infecção por SARSCoV-2 e os fatores que afetam a mortalidade entre pacientes que estavam em hemodiálise de manutenção e diálise peritoneal contínua ambulatorial em Portugal, com amostra de 200 pacientes. Características sociodemográficas dos pacientes, comorbidades, história de infecção por SARS-CoV-2 no ano anterior, evento de óbito, fonte de óbito (SARS-CoV-2 ou não), presença de internação por infecção por SARS-CoV-2, necessidade de unidade de terapia intensiva, necessidade de suporte ventilatório em unidade de terapia intensiva foram obtidos a partir dos registros do prontuário clínico. O software SPSS 21.0.0.1 for Windows (SPSS; IBM) foi usado para as análises, *Student's t-test* ou o *Mann-Whitney U-test* foi

utilizado de acordo com a distribuição dos dados para comparação das variáveis contínuas. A análise de regressão logística foi usada na análise de fatores de risco. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

Nesse estudo, Yavuz et al (2022) (3) analisaram um total de 200 pacientes (112 homens, 88 mulheres), incluindo 157 (78,5%) MHD, 43 (21,5%) CAPD, com idade mediana de 63 anos (23–92). A duração média da diálise foi de 32 meses. Quarenta e dois (49,5%) pacientes com infecção por SARS-CoV2 foram hospitalizados. 31 (73,8%) dos 42 pacientes internados foram internados na unidade de terapia intensiva unidade devido à deterioração do estado geral de saúde e declínio da saturação de oxigênio. Vinte e oito (90,3%) dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva foram intubados, e foi necessitaram de suporte ventilatório mecânico. Todos os 28 pacientes intubados morreram. Dentre pacientes em diálise, a taxa de mortalidade no último ano, por todas as causas, incluindo infecção por SARS-CoV-2, foi de 23% (95% CI 0,18–0,29), enquanto a taxa de mortalidade devido apenas à infecção por SARSCoV-2 foi de 13% (95% CI 0,09–0,18). Considerando apenas pacientes positivos para SARS-CoV-2 em diálise (n:85), a taxa de mortalidade por todas as causas foi de 38,8% (95% CI 0,29–0,49), enquanto a “taxa de mortalidade relacionada ao SARS-CoV-2” foi de 30,6% (95% CI 0,22–0,41).

Polacchini et al (2021) (4) fez um estudo observacional prospectivo, com uma amostra de 497 pacientes, com objetivo de analisar as características clínicas e os desfechos após a infecção por COVID-19 nessa população em um único centro no Brasil. Os dados para este estudo foram obtidos a partir de um questionário preenchido pelos pacientes ou seus familiares e por meio do Sistema de Registro de Unidades de Diálise online do hospital. Os pacientes positivos para COVID-19 foram agrupados em três categorias baseadas em uma das seguintes características clínicas: 1) Leve: pacientes com sintomas leves, não necessitando de internação; 2) Moderado: sintomas respiratórios moderados, tomografia computadorizada (TC) de tórax apresentando 25%–50% lesões em vidro fosco ou pacientes que necessitam de hospitalização; e 3) Grave: sintomas graves com saturação de oxigênio  $<93\%$  ou frequência respiratória  $>30$  respirações/min, TC de tórax apresentando  $>50\%$  das lesões em vidro fosco, admissão em unidade de terapia intensiva (UTI), insuficiência respiratória que requer ventilação mecânica (MV), choque ou morte. As análises de dados foram realizadas com o software StatsDirect 3.0 e valores de  $p < 0,05$  foram considerados indicativos de significância estatística.

Nesse estudo, Polacchini et al (2021) (4) constatou que os pacientes com COVID-19 eram predominantemente do sexo masculino, com idade média de 57.5 anos. Quarenta e cinco por cento dos pacientes que desenvolveram COVID-19 necessitaram de hospitalização, com tempo médio de internação variando de 12,8 a 9 dias; 22,7% necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e 15,9% necessitaram de ventilação mecânica (VM). Quarenta e três por cento dos pacientes desenvolveram complicações por COVID-19, incluindo síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA, 11%), choque séptico (20%), infecção da corrente sanguínea (13%) e complicações

cardiovasculares (7%), enquanto 4% dos pacientes necessitaram de suplementação de oxigênio pós-hospitalização. Sete mortes foram observadas entre pacientes com COVID-19 grave. A incidência de COVID-19 e os efeitos associados a mortalidade e as taxas de mortalidade em pacientes em diálise foram de 954,4/10.000 pacientes, 151,8/10.000 pacientes e 15,9%, respectivamente. Em modelos multivariados, o fator de risco associado a doença grave e necessidade de internação por COVID-19 em pacientes em diálise de manutenção foi TC de tórax > 50% de lesões em vidro fosco, com um HR de 25,3 (95% CI 1,17–548,1;  $p = 0,03$ ).

Hakami et al (2021) (7) realizou uma coorte retrospectiva, com objetivo de avaliar as características clínicas e resultados dos doentes renais em estado terminal (ESKD) em países árabes, na Arábia Saudita. Para isso, utilizou uma amostra de 101 pacientes entre 1º de maio de 2020 e 31 de dezembro de 2020 no Hospital King Fahad Central. Os dados foram coletados retrospectivamente dos prontuários médicos e incluiu informações sobre a idade dos pacientes, sexo, histórico de tabagismo, comorbidades, sintomas clínicos, resultados de exames laboratoriais, achados radiológicos, tratamento e diálise, necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), necessidade de suporte ventilatório, duração da internação e desfechos (recuperação ou morte). A digitação e análise dos dados foram realizadas por meio do pacote estatístico para o software Social Sciences®. O teste-*t* de amostras independentes e *Mann-Whitney U-test* foram usados para comparar as diferenças nos valores médios de variáveis normais e não normais, respectivamente, entre os grupos (ajustado por sexo, idade e IMC). Análises de regressão Cox univariado e multivariado foram usadas para determinar taxas de risco (HRs) com intervalos de confiança de 95% (ICs) para os resultados. A significância foi estabelecida em  $P < 0,05$ .

Nesse estudo, 20 pacientes morreram de COVID-19, enquanto 81 se recuperaram. A taxa de mortalidade foi, portanto 19,8%. Pacientes com ESKD com idade  $\geq 65$  anos tiveram um risco de mortalidade significativo ( $P = 0,03$ ). A maioria dos pacientes clínicos com COVID-19 e ESKD (83%) foram internados em uma enfermaria geral, enquanto 17% foram internados na UTI e precisaram de intubação. A prevalência de internação em UTI e intubação também foi significativamente maior nos pacientes falecidos (80%). Oito pacientes (40%) que morreram tiveram uma ordem de não reanimação em vigor no momento da morte. No total, 76% dos pacientes com COVID-19 com ESKD não tiveram complicações associadas. No entanto, choque séptico (20%), insuficiência respiratória e síndrome do desconforto respiratório agudo (19%) foram as complicações mais prevalentes resultando em morte ( $P < 0,001$ ). Coinfecção e a presença de três ou mais comorbidades pré-existentes foram também significativamente associado à mortalidade em COVID-19 pacientes com ESKD.

A radiografia de tórax revelou infiltrados pulmonares bilaterais e opacidade pulmonar na maioria dos pacientes hospitalizados com COVID-19 com ESKD (88%). Todos os pacientes falecidos tinham pulmão infiltrado bilateralmente e opacidade pulmonar (100%). Os pacientes sobreviventes (85%) apresentavam infiltrados pulmonares e opacidade pulmonar, 6% tinham derrame plural e 6%

não tinham achados radiológicos anormais no tórax. Não houve diferenças nos achados radiológicos entre os pacientes sobreviventes e falecidos.

Reis et al (2021) (9) realizou uma coorte retrospectiva, com objetivo de comparar a apresentação clínica, dados laboratoriais e radiológicos e resultados entre pacientes hospitalizados com COVID-19 em hemodiálise (HD) e sem diálise e encontrar possíveis fatores de risco para mortalidade em pacientes em hemodiálise. Para isso foi utilizada uma amostra de 68 pacientes de 1º de março de 2020 a 31 de dezembro de 2020, incluindo todos os pacientes em HD de manutenção internado no Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/ Espinho com infecção confirmada por SARS-CoV-2. Eles utilizaram de “propensity score matching” (sem o uso de uma largura de paquímetro) para ajustar por idade e sexo, para comparar pacientes em HD a um grupo controle de pacientes sem diálise hospitalizados com infecção confirmada por SARS-CoV-2 (1:1). Dados sobre as características basais dos pacientes, sintomas, achados laboratoriais e radiológicos na apresentação, duração da hospitalização, regimes de tratamento (antimaláricos e antivirais agentes, glicocorticóides e suporte ventilatório), desfechos clínicos, comorbidades e uso de enzima conversora de angiotensina inibidores/bloqueadores dos receptores da angiotensina (iECA/BRA) foram coletados por consulta a prontuários eletrônicos. Todos os valores de p relatados são bicaudais, com um valor de p de 0,05 indicando significado estatístico. As análises estatísticas foram realizadas pelo SPSS para software Windows versão 23.0.

No total, 34 pacientes em HD de manutenção foram admitidos em nosso centro de COVID-19 e tinham idade e sexo pareados com os 34 pacientes sem diálise. O tempo médio em HD de manutenção foi de 3,0 [0,5-23] anos. As características basais e comorbidades foram semelhantes entre os grupos, exceto para doença arterial periférica que foi mais frequente em pacientes em HD (20,6% vs 2,9%,  $p=0,024$ ) e doença cerebrovascular mais comum no grupo controle (17,6% vs 52,9%,  $p=0,002$ ). Não houve diferença no uso de IECA/BRA. Os sintomas da COVID-19 foram semelhantes entre os grupos, sendo febre o sintoma mais frequente, presente em 67,6% dos pacientes. No entanto, mais pacientes no grupo HD apresentaram insuficiência respiratória e necessidade de suplementação de oxigênio (50,0% vs 8,8%,  $p<0,001$ ). A pneumonia unilateral na radiografia de tórax apresentou maior frequência no grupo controle (11,8% vs 32,4%,  $p=0,041$ ). Opções terapêuticas e resultados clínicos (permanência hospitalar, superinfecção, internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e mortalidade) foram semelhantes em ambos os grupos. HD de manutenção e grupo controle apresentaram curvas de sobrevida semelhantes (log rank = 0,448.  $p=0,503$ ).

## 7. DISCUSSÃO

No estudo de *Yavuz et al* foi observado que fazendo-se uma comparação entre os parâmetros clínicos dos pacientes com e sem SARS-CoV-2 confirmado, os pacientes SARS-CoV-2 positivos apresentaram maior duração da diálise, comorbidades significativamente mais graves como doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e aumento da mortalidade. Além disso, a presença de insuficiência cardíaca e hipertensão foram fatores de risco significativos para gravidade da infecção por SARS-CoV-2. Foi constatado que pacientes falecidos eram mais velhos e tinham uma diálise por um tempo mais longo e, que insuficiência cardíaca associada a positividade para infecção por SARS-CoV-2 foi fator de risco significativo para mortalidade. A taxa de mortalidade associada ao COVID-19 foi maior em ambos os grupos de pacientes submetidos a diálise (MHD e CAPD) do que na população em geral. De forma congruente ao que foi observado em outros estudos [28–30], no qual o risco de morte por COVID-19 em pacientes com DRC e sem DRC comparativamente, que desenvolveram quadros graves e necessitaram de internação, é cerca de 30% a 130% maior em pacientes renais crônicos, com taxa de mortalidade relatada entre 16% e 32%.

Confirmando o que já havia sido observado no estudo de *Yavuz et al*, o estudo de *Polacchini et al* também encontrou maior vulnerabilidade nos pacientes em diálise com COVID-19 e um risco quase 6 vezes maior de óbito quando comparado com a população geral brasileira (286,5/10.000, 8/10.000 e 2,8%, respectivamente). Os pacientes que desenvolveram doença grave, em sua maioria, possuíam idade mais avançada (maior que 60 anos) e um tempo de diálise mais longo. Todos os pacientes desse estudo tinham pelo menos um dos seguintes transtornos ou características coexistentes: hipertensão, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, câncer, doenças crônicas, doença pulmonar obstrutiva e fumantes atuais. Nos dois artigos, a hipertensão chama atenção como comorbidade mais presente entre os doentes graves ou mortos. No primeiro estudo, a insuficiência cardíaca se apresenta como importante fator de risco para infecção por covid-19; já no segundo estudo essa variável não foi analisada, sendo as comorbidades mais frequentes em pacientes graves: hipertensão, diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, respectivamente.

O estudo de *Polacchini et al* demonstrou que as características demográficas dos casos de COVID-19 foram semelhantes aos observados na população geral com relação à idade e comorbidades. Características clínicas como tosse e dispneia também foram semelhantes, enquanto a febre foi detectada com menor frequência nesse estudo quando comparada ao geral da população (68% vs. 88,7%). Sintomas como febre, astenia, tosse e dispneia foram mais frequentes no grupo grave, consistente com a resultados de um estudo anterior ([36]) realizado em pacientes em diálise.

Em concordância com os estudos de Polacchini e Yavuz, o estudo de Hakami et al mostrou que pacientes com ESKD e idade  $\geq 65$  anos possuíam um risco significativo de mortalidade e apresentavam um tempo de diálise mais longo em comparação ao grupo de sobreviventes. No total, 76% dos pacientes com COVID-19 com ESKD não tiveram complicações associadas. No entanto, choque séptico (20%) e insuficiência respiratória e síndrome do desconforto respiratório agudo (19%) foram as complicações mais prevalentes, que resultaram em morte.

A idade média dos pacientes sobreviventes nesse estudo foi de  $52 \pm 18.7$  anos, enquanto a dos pacientes falecidos foi de  $67 \pm 14.5$  anos. As comorbidades mais comuns foram hipertensão, diabetes mellitus, cardiopatia e obesidade, respectivamente. O risco de mortalidade em pacientes com COVID-19 com ESKD e diabetes mellitus foi mais de seis vezes maior do que nos demais grupos. Além disso, o risco de mortalidade em pacientes com COVID-19 com ESKD e doença cardiovascular foi quatro vezes maior do que nos demais grupos. Coinfecção e a presença de três ou mais comorbidades pré-existentes foram associadas à mortalidade por COVID-19 em pacientes com ESKD. Os sintomas clínicos relatados com mais frequência nos pacientes hospitalizados com COVID-19 e ESKD foram: febre, falta de ar e tosse. A prevalência desses sintomas foi significativamente maior nos pacientes que foram a óbito, diferindo do estudo de Polacchini apenas pela pequena porcentagem de pacientes que relataram diarreia (10%).

A maioria dos pacientes com COVID-19 com ESKD (83%) foram internados em uma enfermaria de clínica geral, enquanto 17% foram internados na unidade de terapia intensiva (UTI) e precisaram de intubação. Prevalência de internação em UTI e intubação também foi significativamente maior nos pacientes que foram a óbito (80%). Já no estudo de Yavuz, o cenário foi um pouco diferente, com 42 pacientes infectados por SARS-CoV-2 hospitalizados. Dentre esses, 31 dos 42 (73,8%) pacientes hospitalizados foram internados na UTI devido à deterioração do estado geral de saúde e declínio da saturação de oxigênio. Vinte e oito (90,3%) dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva foram intubados, e necessitaram de suporte ventilatório mecânico. No estudo de Polacchini, 11 de 44 (25%) pacientes necessitaram de hospitalização, 7 (15,9%) precisaram de ventilação mecânica e 11 (25%) de oxigenioterapia.

O estudo de Hakami, de forma semelhante ao de Polacchini, apontou que a radiografia de tórax revelou infiltrados pulmonares bilaterais e opacidade pulmonar na maioria dos pacientes hospitalizados com COVID-19 com ESKD (88%). Todos os pacientes falecidos tinham pulmão bilateralmente infiltrados e opacidade pulmonar. Não houve diferenças nos achados radiológicos de tórax entre os pacientes sobreviventes e falecidos. Em contrapartida, os achados do estudo de Polacchini indicam que o fator de risco associado a doença grave e necessidade de internação por COVID-19 em pacientes em diálise de manutenção, mais da metade das tomografias computadorizadas de tórax (TC) apresentavam lesões em vidro fosco.

Por fim, o estudo de Reis et al analisou 34 pacientes em HD de manutenção admitidos em um centro de COVID-19, com idade e sexo pareados com 34 pacientes sem diálise. Os sintomas da COVID-19 foram semelhantes entre os grupos, com febre sendo o sintoma mais frequente, presente em 67,6% dos pacientes. No entanto, mais pacientes no grupo HD apresentaram insuficiência respiratória e necessidade de oxigênio suplementar (50,0% vs 8,8%,  $p < 0,001$ ). Diferente do que foi observado no estudo de Hakami et al, a pneumonia unilateral na radiografia de tórax foi mais prevalente no grupo controle (11,8% vs 32,4%,  $p = 0,041$ ). De forma oposta aos estudos de Yavuz et al e Polacchini et al, nesse estudo, HD de manutenção e grupo controle apresentaram curvas de sobrevida semelhantes (log rank = 0,448.  $p = 0,503$ ).

Comparando-se os pacientes em HD de manutenção que faleceram durante a hospitalização e os pacientes que receberam alta, a grande maioria (91,7%,  $n = 11$ ) de pacientes em HD, apesar da indicação de internação em UTI foram recusados por essas unidades. Entretanto, comparando-se os pacientes em HD de manutenção com o grupo controle, temos que a febre se apresentou de forma semelhante nos dois grupos (67,6%). No primeiro grupo, 15 (44,1%) não necessitaram de ventilação mecânica, enquanto no grupo controle esse dado foi de 23 (67,6%) pacientes. Dezesete (50%) apresentaram  $FiO_2 < 36\%$  e 1 (2,9%) necessitou de ventilação mecânica no grupo HD de manutenção; já no grupo controle temos 3 (8,8%) e 5 (14,7%), respectivamente. Entretanto, 1 (2,9%) precisou de ventilação não invasiva em cada um dos dois grupos. Foi observado pneumonia unilateral e bilateral mais frequentes no grupo controle, com 11 (32,4%) e 7 (20,6%), respectivamente, enquanto no grupo HD de manutenção ocorreram 4 (11,8%) e 3 (8,8%), respectivamente.

Observou-se que 5 (14,7%) pacientes foram admitidos na UTI e 12 (35,3%) no grupo controle vieram a óbito. Já no grupo HD de manutenção, temos 1 (2,9%) e 11 (32,4%), respectivamente. Depois de ajustar as covariáveis, apenas a superinfecção bacteriana foi um preditor de mortalidade hospitalar para pacientes em HD (OR 0,01 [0,00-0,26]).

Algumas limitações desse estudo devem ser reconhecidas. Primeiro, a amostra do estudo foi pequena em relação a população mundial. Em segundo lugar, os estudos eram muito diferentes entre si, não abrangendo todas as variáveis necessárias para serem incluídos nessa revisão sistemática ou não correspondiam aos objetivos do estudo. Além disso, a quantidade de estudos disponíveis sobre o tema não é significativamente alta.

## **8. CONCLUSÃO**

Conclui-se que a a infecção por Sars-CoV-2 tem mecanismos fisiopatogênicos de lesão renal, que podem ser acentuados na presença de doença renal crônica prévia. Após análise de variáveis de gravidade e mortalidade em pacientes com doença renal crônica dialítica infectados com Sars-CoV-2, observou-se que há uma elevada frequência de quadros graves nesse grupo, com desfechos desfavoráveis e altas taxas de mortalidade.

## 9. REFERÊNCIAS

- [1] 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;97:829–38. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
- [2] Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol* 2020;52:1193–4. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9>.
- [3] Chagas GCL, Rangel AR, Noronha LM, da Silva GB, Meneses GC, Martins AMC, et al. COVID-19 and kidney: A narrative review. *Revista Brasileira de Saude Materno Infantil* 2021;21:373–81. <https://doi.org/10.1590/1806-9304202100S200003>.
- [4] Maria Pecly ID, Azevedo RB, Muxfeldt ES, Botelho BG, Albuquerque GG, Henrique Diniz PP, et al. Artigo de revisão | review Article COVID-19 and chronic kidney disease: a comprehensive review Autores. *Braz J Nephrol (J Bras Nefrol)* 2021;43:383–99. <https://doi.org/10.1590/2175>.
- [5] BMJ Publishing Group Ltd 2021. Doença do coronavírus 2019 (COVID-19). n.d.
- [6] Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. *Scand J Immunol* 2021;93. <https://doi.org/10.1111/sji.12998>.
- [7] 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;584:430–6. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
- [8] de Meester J, de Bacquer D, Naesens M, Meijers B, Couttenye MM, de Vriese AS. Incidence, characteristics, and outcome of COVID-19 in adults on kidney replacement therapy: A regionwide registry study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2021;32:385–96. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020060875>.
- [9] Guia Orientador para o enfrentamento da pandemia na Rede de Atenção à Saúde. n.d.
- [10] Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. *Clinical Immunology* 2020;215. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448>.
- [11] Tan M, Liu Y, Zhou R, Deng X, Li F, Liang K, et al. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology* 2020;160:261–8. <https://doi.org/10.1111/imm.13223>.
- [12] Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China n.d. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248/5803306>.
- [13] Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020;11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>.
- [14] Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clinical Immunology* 2020;215. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>.

- [15] Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20:363–74. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>.
- [16] WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-eng n.d.
- [17] Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol* 2014;14:36–49. <https://doi.org/10.1038/nri3581>.
- [18] Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020;92:424–32. <https://doi.org/10.1002/jmv.25685>.
- [19] Chiappelli F, Balenton N, Khakshooy A. Open access Future Innovations in Viral Immune Surveillance: A Novel Place for Bioinformation and Artificial Intelligence in the Administration of Health Care. *Bioinformation* 2018;14:201–5. <https://doi.org/10.6026/97320630014201>.
- [20] Winkler F, Bengsch B. Use of Mass Cytometry to Profile Human T Cell Exhaustion. *Front Immunol* 2020;10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03039>.
- [21] McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* 2020;19. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>.
- [22] Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. Covid-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci* 2020;50:620–32. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-168>.
- [23] Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The immunology of macrophage activation syndrome. *Front Immunol* 2019;10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00119>.
- [24] Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Journal of Clinical Virology* 2020;127. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364>.
- [25] Yang R, Gui X, Zhang Y, Xiong Y. The role of essential organ-based comorbidities in the prognosis of COVID-19 infection patients. *Expert Rev Respir Med* 2020;14:835–8. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1761791>.
- [26] 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;97:829–38. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
- [27] Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *The BMJ* 2020;368. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
- [28] Ng JH, Hirsch JS, Wanchoo R, Sachdeva M, Sakhiya V, Hong S, et al. Outcomes of patients with end-stage kidney disease hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020;98:1530–9. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.030>.
- [29] 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 COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int* 2020;98:1540–8. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.09.006>.
- [30] Turgutalp K, Ozturk S, Arici M, Eren N, Gorgulu N, Islam M, et al. Determinants of mortality in a large group of hemodialysis patients hospitalized for COVID-19. *BMC Nephrol* 2021;22. <https://doi.org/10.1186/s12882-021-02233-0>.

- [31] Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. Covid-19 and the kidney: From epidemiology to clinical practice. *J Clin Med* 2020;9:1–29. <https://doi.org/10.3390/jcm9082506>.
- [32] Francis A, Baigent C, Ikizler TA, Cockwell P, Jha V. The urgent need to vaccinate dialysis patients against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a call to action. *Kidney Int* 2021;99:791–3. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.02.003>.
- [33] Reddy S, Chitturi C, Yee J. Vaccination in Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26:72–8. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.10.002>.
- [34] Lee J, Steel J, Roumelioti M-E, Erickson S, Myaskovsky L, Yabes JG, et al. Psychosocial Impact of COVID-19 Pandemic on Patients with End-Stage Kidney Disease on Hemodialysis. *Kidney360* 2020;1:1390–7. <https://doi.org/10.34067/kid.0004662020>.
- [35] STROBE Statement-checklist of items that should be included in reports of observational studies. n.d.
- [36] Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;34. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>.

