

Mortalidade por Covid-19 em pacientes portadores de doença renal crônica estágio 5 em programa de diálise: *diabetes mellitus* e idade como fatores de risco adicionais

Covid-19 mortality in stage 5 chronic kidney disease patients on dialysis: *diabetes mellitus* and age as additional risk factors

Felipe Silva Merege Vieira¹, Guilherme Vahan Frigeri Jalikji¹, Lucas Rafael Amaral¹, Gabriel Cruz Menezes¹, Vinicius Rodrigo de Fábio Lima¹, Gabriela Paredes Asquini Costa¹, Maria Clara Gonçalves Goulart¹, Lucila Costa Zini Angelotti¹, Gustavo Prata Misiara¹, Osvaldo Merege Vieira Neto²

RESUMO

Objetivo: Avaliar a incidência e a evolução da Covid-19 em indivíduos com diagnóstico prévio de doença renal crônica estágio 5D e também comparar diabéticos e não diabéticos. **Métodos:** Foi analisada a mortalidade por Covid-19 em pacientes com doença renal crônica estágio 5D sem diabetes e no subgrupo de pacientes diabéticos. A comparação da idade média entre diabéticos e não diabéticos e pacientes que morreram e sobreviventes foi realizada por meio do teste *t* de Student para amostras independentes. A proporção de óbitos entre diabéticos e não diabéticos foi calculada pelo teste do qui-quadrado de Pearson. **Resultados:** A proporção de óbitos entre pacientes diabéticos e não diabéticos com doença renal crônica estágio 5D foi significativamente diferente ($p=0,0245$; razão de chance de 5,03; IC95% 1,26-21,84). A idade média foi de $55,0 \pm 15,6$, e 15 pacientes (35,7%) eram diabéticos e significativamente mais velhos que os não diabéticos ($p=0,0233$). Não foi observada diferença na proporção de diabéticos entre homens e mulheres ($p=0,5758$) e nem na idade média entre diabéticos e não diabéticos ($p=0,1829$). **Conclusão:** A mortalidade por Covid-19 em pacientes com doença renal crônica estágio 5D é significativamente maior do que na população em geral, e este estudo mostrou *diabetes mellitus* e idade como fatores de risco adicionais para mortalidade nesta população.

Descritores: *Diabetes mellitus*; Covid-19; Coronavírus

ABSTRACT

Objective: To evaluate the incidence and progression of Covid-19 in individuals previously diagnosed with stage 5 chronic kidney disease and compare diabetic and nondiabetic individuals. **Methods:** Covid-19 mortality in nondiabetic 5 chronic kidney disease patients and in the subgroup of diabetic patients was analyzed. The average age comparison between diabetic and nondiabetic patients and those who died and survived was performed using Student *t* test for independent samples. The proportion of deaths between diabetics and nondiabetics was calculated using Pearson's Chi-squared test. **Results:** The proportion of deaths between diabetic and nondiabetic 5 chronic kidney disease patients was significantly different ($p=0.0245$), odds ratio of 5.03 (95%CI= 1.26-21.84). The average age was 55.0 ± 15.6 , and 15 patients (35.7%) were diabetic and significantly older than nondiabetic ($p=0.0233$). No difference was observed in the proportion of diabetics between men and women ($p=0.5758$) or in the average age between diabetics and nondiabetics ($p=0.1829$). **Conclusion:** Covid-19 mortality in 5 chronic kidney disease patients is significantly higher than in general population and this study has shown *diabetes mellitus* and age as additional risk factors for mortality in this population.

Keywords: *Diabetes mellitus*; Covid-19; Coronavírus

¹ Faculdade de Medicina, Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

² Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Data de submissão: 17/12/2020. **Data de aceite:** 19/7/2021

Autor correspondente: Felipe Silva Merege Vieira. Rua dos Tacapes, 200 – Quinta da Alvorada. CEP: 14110-000 – Ribeirão Preto, SP, Brasil – Tel.: 55 (16) 99204-1300 – E-mail: felipev101196@gmail.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma.

Conflitos de interesse: nenhum.

Contribuição dos autores:

Concepção e delineamento do projeto: FSMV, GVFJ, LRA, GCM, VRFL, GPAC, MCGG, LCZA, GPM e OMVN.

Coleta, análise e interpretação de dados: FSMV, GVFJ, LRA, GCM, VRFL, GPAC, MCGG, LCZA, GPM e OMVN.

Redação e revisão crítica do manuscrito: FSMV, GVFJ, LRA, GCM, VRFL, GPAC, MCGG, LCZA, GPM e OMVN.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: FSMV, GVFJ, LRA, GCM, VRFL, GPAC, MCGG, LCZA, GPM e OMVN.

INTRODUÇÃO

O coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), causador da doença do coronavírus 2019 (Covid-19), foi descrito pela primeira vez em Wuhan, na província de Hubei, na China, em 2019, e se alastrou rapidamente, resultando em uma epidemia em toda a China e no mundo, sendo declarada uma pandemia em 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹. A gravidade do quadro clínico quando o indivíduo se contamina é variável, e há uma parcela de indivíduos que evolui de forma assintomática. Alguns estudos coorte que analisaram teste de base populacional estimam que 30 a 40% dos indivíduos podem ser assintomáticos.^{2,3} Os sinais e sintomas da Covid-19 são inespecíficos, e podem ocorrer tosse, febre, mialgia, cefaleia, dispneia, dor de garganta, diarreia, anosmia e ageusia. A transmissão ocorre no contato direto com o indivíduo contaminado, preferencialmente por meio de gotículas infectadas pelo vírus ou indiretamente, pelo contato com superfícies de materiais/objetos contaminados ao levar a mão contaminada de encontro aos olhos, nariz ou boca.

As infecção sintomática pode variar de leve a crítica, e a maioria não é grave.^{4,5} Doença leve, com pneumonia leve ou ausente, tem sido relatada em 81% dos pacientes; doença grave, com dispneia, hipóxia ou comprometimento maior do que 50% dos pulmões, tem sido relatada em 14%; e doença crítica, com insuficiência respiratória, choque hemodinâmico ou disfunção de múltiplos órgãos, tem sido relatada em 4% dos pacientes. A taxa geral de mortalidade se encontra em torno de 2,3%, e não foi descrito óbito em pacientes não críticos.⁶ Os fatores de risco descritos associados à pior evolução são doença cardiovascular, *diabetes mellitus* (DM), hipertensão arterial, doença pulmonar crônica, câncer, doença renal crônica, obesidade e tabagismo.^{7,8}

Nessa conjuntura, o objetivo deste estudo foi avaliar a incidência e a evolução da Covid-19 em indivíduos com diagnóstico prévio de doença renal crônica estágio 5D (DRC 5D), bem como comparar diabéticos e não diabéticos.

MÉTODOS

Este trabalho possui natureza aplicada, de cunho observacional, com dados retrospectivos e quantitativos. Foram incluídos nesta pesquisa pacientes do sexo feminino e masculino previamente diagnosticados com DRC 5D em programa de hemodiálise ou diálise peritoneal com infecção por SARS-CoV-2 confirmada por resultado positivo no teste da reação em cadeia da polimerase (PCR) a partir de amostra da nasofaringe admitidos no Serviço de Nefrologia de Ribeirão Preto (Senerp) entre 2 de março e 27 de agosto de 2020.

O estudo analisou quantitativamente 314 indivíduos em programa de diálise crônica, sendo 273 em programa de hemodiálise e 41 em programa de diálise peritoneal. Os instrumentos de avaliação basearam-se em exame clínico e coleta de PCR para SARS-CoV-2 de todos os pacientes que apresentaram sintomas sugestivos de Covid-19, como tosse, febre, mialgia, cefaleia, dispneia, dor de garganta, diarreia, anosmia e/ou ageusia. O teste laboratorial confirmatório foi coletado na admissão dos indivíduos ao Senerp por profissionais da saúde especializados (médicos nefrologistas e enfermeiros especializados) após avaliação clínica.

A comparação das idades médias entre pacientes diabéticos e não diabéticos e entre pacientes que foram a óbito e sobreviventes foi realizada por meio do teste *t* de Student para amostras independentes. As proporções de óbitos entre pacientes diabéticos e não diabéticos foram comparadas por meio do teste do qui-quadrado de Pearson, seguido do cálculo do intervalo de confiança para a razão de chances (RC). Entre os pacientes que foram a óbito, as proporções de diabéticos entre homens e mulheres foram comparadas por meio do teste exato de Fisher. O nível de significância dos testes foi de 5%.

RESULTADOS

No período analisado, foram feitas 69 notificações de pacientes com DRC 5D com suspeita clínica de Covid-19 no Senerp, com confirmação em 42 casos (60%), sendo metade do sexo masculino. Entre os casos confirmados, não se observou diferença significativa entre as proporções de diabéticos entre homens e mulheres ($p=0,7474$). A idade média foi de $55,0 \pm 15,6$ e 15 pacientes (35,7%) eram diabéticos, sendo estes significativamente mais velhos que não diabéticos ($p=0,0233$) (Tabela 1).

A evolução para óbito ocorreu em 11 pacientes (26,2%), sendo que entre os portadores de DM, sete foram a óbito (46,7%) e, entre os não diabéticos, quatro foram a óbito (14,8%). A prevalência de óbito foi significativamente maior entre os pacientes diabéticos ($p=0,0245$), observando-se chance de óbito 5,03 vezes maior do que entre não diabéticos (intervalo de confiança de 95% 1,16-21,84). A figura 1 ilustra a diferença de prevalência de óbito entre diabéticos e não diabéticos.

No subgrupo de portadores de DM que foram a óbito, cinco indivíduos eram do sexo feminino (71,4%) e dois do sexo masculino (28,6%); entre os não portadores de DM, dois indivíduos eram do sexo feminino (50%) e dois do sexo masculino (50%). A idade média dos pacientes que foram a óbito foi de $66,0 \pm 26,8$ (Tabela 2).

Considerando-se os pacientes que foram a óbito por Covid-19, não foi observada diferença estatística na proporção de diabéticos entre homens e mulheres ($p=0,5758$) e também entre a idade média de diabéticos e não diabéticos ($p=0,1829$).

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos 42 pacientes com doença renal crônica estágio 5D diabéticos e não diabéticos que contraíram Covid-19

Característica	Diabéticos (n=15)	Não diabéticos (n=27)	Geral (n=42)	Valor de p
Sexo				
Masculino	8 (53,3)	13 (48,1)	21	0,7474*
Feminino	7 (46,7)	14 (51,9)	21	
Idade, anos	63,2±11,0	51,89±16,6	55,015,6	0,0233†
Óbito				
Sim	7 (46,7)	4 (14,8)	11	0,0245*
Não	8 (53,3)	23 (85,2)	31	

Resultados expressos por n (%) ou média±desvio-padrão.

* Teste do qui-quadrado de Pearson; † teste t de Student.

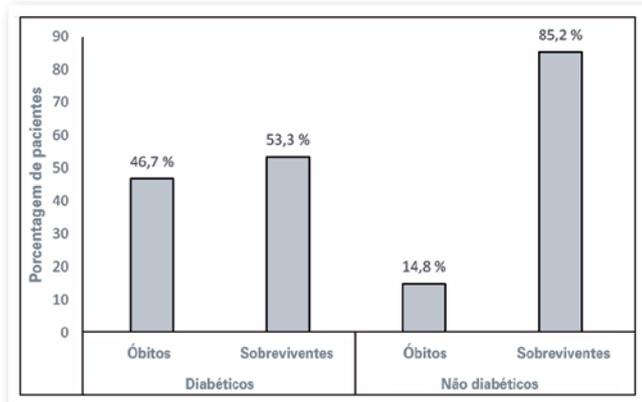


Figura 1. Proporção de óbitos entre portadores e não portadores de diabetes mellitus com doença renal crônica estágio 5D atendidos pelo Serviço de Nefrologia de Ribeirão Preto que contraíram Covid-19.

Tabela 2. Características dos 11 pacientes com doença renal crônica estágio 5D portadores e não portadores de diabetes mellitus que foram a óbito por Covid-19

Característica	Diabéticos (n=7)	Não diabéticos (n=4)	Geral (n=11)	Valor de p
Sexo				
Masculino	2 (28,6)	2 (50,0)	4	0,5758*
Feminino	5 (71,4)	2 (50,0)	7	
Idade, anos	70,7±10,1	52,5±22,1	66,0±26,8	0,1829†

Resultados expressos por n (%) ou média±desvio-padrão.

* Teste exato de Fisher; † teste de Mann-Whitney.

DISCUSSÃO

Este estudo representa a primeira descrição de pacientes portadores de DRC 5D infectados com SARS-CoV-2 no município de Ribeirão Preto (SP). Foram analisadas a incidência e a evolução do Covid-19 nessa população e a importância da presença de DM na evolução do quadro. Sabe-se que os portadores de DRC 5D habitualmente apresentam fatores de risco para má evolução da Covid-19, além da própria presença de insuficiência renal, como hipertensão arterial e doença cardiovascular, que representa a principal causa de mortalidade nesse subgrupo.^{9,10} Ficou claramente demonstrado que a mortalidade por Covid-19 em portadores de DRC 5D é significativamente maior do que na população geral. A DM é uma das principais causas de DRC 5D, representando cerca de 35% dos pacientes com essa condição, e sua simples presença aumenta o risco cardiovascular, já elevado nessa população.¹¹ Nesse contexto, a avaliação da evolução da Covid-19 nesse subgrupo de renais crônicos em relação aos não diabéticos é de suma importância, pois pode indicar risco superposto e predisposição à pior evolução.

A maior prevalência de óbito entre pacientes com DRC 5D portadores de DM em relação aos não portadores, com chance significativamente maior de esses indivíduos evoluírem a óbito coincide com achados de outros estudos, que também mostraram ser DM um fator de risco para óbito por Covid-19.¹²

A idade avançada foi outro fator diretamente relacionado à mortalidade, como já demonstrado em outros trabalhos,^{13,14} confirmado também em portadores de DRC 5D.

As limitações encontradas neste estudo incluem o número limitado de pacientes confirmados com Covid-19 (evidência limitada) e a carência de dados e exames laboratoriais dos indivíduos que vieram a óbito.

CONCLUSÃO

Este estudo demonstra pior evolução e desfecho de Covid-19 em portadores de doença renal crônica estágio 5D em relação à população geral, e, dentro dessa população, uma evolução pior em portadores de diabetes mellitus, enfatizando a necessidade de monitorização rigorosa dessa população.

AGRADECIMENTOS

Ao Serviço de Nefrologia de Ribeirão Preto, instituição que proveu suporte técnico para o desenvolvimento e a implementação deste estudo, e ao Centro Universitário Barão de Mauá, que proveu suporte para a análise dos dados.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization (WHO). Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. Geneva: WHO; 2020 [cited 2022 Aug 23]. Available from: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remark>
- Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (Covid-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10):2000180. doi: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
- Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al.; Public Health – Seattle & King County; CDC Covid-19 Investigation Team. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility – King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(13):377-81. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e1>
- 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;323(11):1061-9. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>. Erratum in: *JAMA.* 2021;325(11):1113.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- 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;395(10229):1054-62. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). Erratum in: *Lancet.* 2020;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet.* 2020;395(10229):1038.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With Covid-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(1):53-61. doi: [https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(96\)90130-4](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90130-4)
- Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(6):1803-10. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2004070597>
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003;63(1):225-32. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x>
- 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;395(10229):1054-62. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). Erratum in: *Lancet.* 2020;395(10229):1038. Erratum in: *Lancet.* 2020;395(10229):1038.
- Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of Covid-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(7):e3319. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>
- Targher G, Mantovani A, Wang XB, Yan HD, Sun QF, Pan KH, et al. Patients with diabetes are at higher risk for severe illness from Covid-19. *Diabetes Metab.* 2020;46(4):335-7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.05.001>