

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES

LAÍS CARETA PARISE

INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS

VITÓRIA
2021

LAÍS CARETA PARISE

INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS

Monografia apresentada ao Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Nefrologia.

Orientador: Dr. Rodrigo Klein

VITÓRIA

2021

LAÍS CARETA PARISE

INFECÇÃO POR SARS-COV-2 EM PACIENTES TRANSPLANTADOS RENAIIS

Monografia apresentada ao Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes da Universidade Federal do Espírito Santo – UFES, como requisito parcial para obtenção do título de Residência Médica em Nefrologia.

Aprovada em _____ de _____ de 2021.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Rodrigo Klein

Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes - UFES

Orientador

Prof. Dr. Lauro Monteiro Vasconcellos Filho

Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes - UFES

Dr. Roberto Savio Silva Santos

Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes - UFES

RESUMO

Os transplantados apresentam elevado risco de infecção por SARS-CoV-2. Este estudo tem como objetivo analisar o impacto da doença em pacientes transplantados renais através da caracterização demográfica, dos quadros clínico e laboratorial e dos desfechos da COVID-19.

Para tanto, foi realizado um estudo observacional e retrospectivo entre 6 de maio e 8 de outubro de 2020 em pacientes transplantados renais de dois Centros do Espírito Santo que apresentaram infecção pelo SARS-CoV-2. Os pacientes foram divididos em dois grupos: melhor desfecho (casos leves ou assintomáticos) versus pior desfecho (casos moderados a graves ou críticos).

Foram analisados 30 pacientes, com idade média de 50,9 anos. Os sintomas mais comuns foram febre (60%), tosse (50%) e dispneia (50%). Dezenove pacientes foram incluídos no grupo melhor desfecho e 11 no grupo pior desfecho. Quatorze pacientes foram internados, sendo oito em leito de terapia intensiva. Destes, todos necessitaram de diálise e cinco de ventilação mecânica. Em 36,7% dos pacientes a dose do corticosteroide foi aumentada. A imunossupressão não foi alterada no grupo de pacientes com melhor desfecho. Por sua vez, no outro grupo, houve suspensão completa dos imunossupressores em sete pacientes. Quatro (13,3%) pacientes faleceram.

Nesta coorte, identificamos que creatinina basal aumentada e a presença de diabetes mellitus estiveram associados a pior desfecho clínico. A COVID-19 tem o potencial de impactar de forma grave os receptores de transplante renal.

Palavras-chaves: Transplante renal. Infecção por Coronavírus. COVID-19. SARS-CoV-2.

ABSTRACT

The transplant recipients, are a group of high risk when infected by SARS-CoV-2. This study aims to analyze the impact of this disease on kidney transplant patients through demographic characterization, clinical and laboratory conditions and the outcomes of COVID-19.

Therefore, an observational and retrospective study was carried out between May 6 and October 8, 2020 on kidney transplant patients from two centers in Espírito Santo who presented SARS-CoV-2 infection. The patients were divided into two groups: best outcome (mild or asymptomatic cases) versus worst outcome (moderate to severe or critical cases).

Thirty patients with a mean age of 50,9 years were analyzed. The most common symptoms were fever (60%), cough (50%) and dyspnea (50%). Nineteen patients were included in the best outcome group and 11 in the worst outcome group. Fourteen patients were admitted, eight in intensive care beds. Within these fourteen patients, all required dialysis and five required mechanical ventilation. In 36,7% of patients, the dose of corticosteroid was increased. The immunosuppression was not altered in the group of patients with the best outcome. In turn, in the other group, there was complete suspension of immunosuppressants on seven patients. Four (13,3%) patients died.

In this cohort, we found that increased baseline creatinine and the presence of diabetes mellitus were associated with worse clinical outcome. COVID-19 has the potential to severely impact kidney transplant recipients.

Keywords: Kidney transplantation. Infection from coronavirus. COVID-19. SARS-CoV-2.

LISTA DE FIGURA

Figura 1 – Análise dos fatores associados ao pior desfecho clínico	24
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos dos receptores de transplante renal	17
Tabela 2 – Sinais e sintomas apresentados no momento do diagnóstico da COVID-19	19
Tabela 3 – Achados radiológicos relacionados à COVID-19	20
Tabela 4 – Achados laboratoriais relacionados à COVID-19	20
Tabela 5 – Medicamentos utilizados durante o tratamento da COVID-19 .	22
Tabela 6 – Desfechos clínicos observados após o diagnóstico da COVID-19	23
Tabela 7 – Análise multivariável para identificação de fatores associados a pior desfecho clínico	23

LISTA DE ABREVIATURAS

2019-nCoV	Novo Coronavírus 2019
CDC	Centro para Controle e Prevenção de Doenças
COVID-19	Doença do Coronavírus 2019
CPK	Creatinofosfoquinase
DHL	Lactato desidrogenase
DRC	Doença renal crônica
ECLIA	Imunoensaio por eletroquimioluminescência
ECMO	Oxigenação por Membrana Extracorpórea
ELISA	Ensaio imunoenzimático
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IDSA	Sociedade Americana de Doenças Infecciosas
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IL-6	Interleucina-6
OMS	Organização Mundial de Saúde
PaO ₂ /FiO ₂	Relação da pressão parcial de oxigênio arterial com a fração inspirada de oxigênio
PCR	Proteína C-reativa
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase precedida por transcrição reversa
SARS	Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave-Coronavírus
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave-Coronavírus-2
SpO ₂	Saturação de Oxigênio
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	09
2 OBJETIVOS	12
3 METODOLOGIA	13
4 RESULTADOS	16
4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DO RECEPTOR	16
4.2 SINTOMATOLOGIA	19
4.3 ACHADOS EM TESTES DIAGNÓSTICOS	20
4.4 ABORDAGEM TERAPÊUTICA	22
4.5 DESFECHOS	23
5 DISCUSSÃO	25
6 CONCLUSÃO	33
7 REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

No dia 31 de dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China, foi relatado um surto de pneumonia de causa desconhecida. Em 7 de janeiro de 2020, através das técnicas de reação em cadeia da polimerase precedida por transcrição reversa (RT-PCR) e sequenciamento de genoma viral, pesquisadores identificaram um novo coronavírus em pacientes com pneumonia confirmada, inicialmente chamado de Novo Coronavírus 2019 (2019-nCoV) e, posteriormente, Síndrome Respiratória Aguda Grave-Coronavírus-2 (SARS-CoV-2) [1].

O SARS-CoV-2 é um RNA vírus, zoonótico, pertencente à ordem Nidovirales e à família *Coronaviridae*, que possui elevada homologia com o Síndrome Respiratória Aguda Grave-Coronavírus (SARS-CoV), vírus causador da epidemia de Síndrome Respiratória Aguda Grave, em inglês: *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS), ocorrida em 2003 [2,3].

A doença causada pelo novo coronavírus, denominada Doença do Coronavírus 2019 (ou COVID-19), se espalhou de forma rápida pelo mundo, primeiro pelo continente asiático, e depois para outros países. Em decorrência de sua disseminação mundial, em março de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu o surto da doença pelo novo coronavírus como pandemia. (2) No Brasil, o primeiro caso confirmado de COVID-19 ocorreu em 26 de fevereiro de 2020, em um idoso residente na capital de São Paulo que retornou de viagem da Itália. A doença se disseminou de forma rápida, com transmissão comunitária em algumas cidades brasileiras menos de um mês após a confirmação do primeiro caso [4].

O espectro clínico da infecção é amplo, com predomínio de sinais e sintomas respiratórios [3]. Estudos apontam que a maioria dos pacientes com COVID-19, aproximadamente 80% dos casos, é assintomática ou oligossintomática. Entretanto, 15% apresentam sintomas moderados a graves, caracterizados por dispneia, frequência respiratória maior ou igual a 30 incursões respiratórias por minuto, saturação de oxigênio (SpO₂) menor ou igual a 93%, relação da pressão parcial de oxigênio arterial com a fração inspirada de oxigênio menor que 300 (PaO₂/FiO₂ <300) e/ou infiltrados pulmonares maiores que 50% dentro de 24 a 48 horas. Cerca de 5%

dos pacientes evoluem com a forma crítica da doença, podendo apresentar insuficiência respiratória, choque séptico e disfunção ou falência de múltiplos órgãos. [5,6].

Fatores como idade avançada e histórico de doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão, doença renal crônica, doenças respiratórias crônicas, neoplasias ou obesidade estão associados a pior prognóstico [2,7].

Em um estudo chinês, a taxa geral de letalidade da doença foi de 2,3%, chegando a 49% entre os casos críticos. A maioria dos casos fatais ocorreu em pacientes com idade avançada ou comorbidades preexistentes. Nos pacientes com 80 anos ou mais, a taxa de letalidade foi de 14,8%. Naqueles com comorbidades, a taxa de letalidade foi de 10,5% para doença cardiovascular, 7,3% para diabetes, 6,3% para doenças respiratórias crônicas, 6,0% para hipertensão e 5,6% para câncer [6].

No nosso país, segundo dados do Ministério da Saúde, no período de 27 de março a 17 de novembro de 2020 foram confirmados 5.911.758 casos da doença, com uma taxa de letalidade de 2,8% [8].

Os receptores de transplante de órgão sólido são cronicamente imunossuprimidos e podem apresentar um risco maior de desenvolver as formas graves da doença pelo coronavírus quando comparados com a população em geral. Em dois grandes estudos observacionais com pacientes transplantados apresentando COVID-19, aproximadamente 80 a 90% necessitaram de hospitalização. Destes, quase 40% foram internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e 30% necessitaram de ventilação mecânica. Após 30 dias, a mortalidade foi superior a 20%. Embora esses achados sugiram que a imunossupressão seja responsável pelo pior desfecho, as análises multivariadas em ambos os estudos identificaram que apenas a idade e as comorbidades crônicas foram responsáveis pela mortalidade [1,2].

Nos indivíduos submetidos a transplante de órgãos sólidos, dentre estes os transplantados renais, o grau de imunossupressão diverge de acordo com o tipo de transplante, o tempo decorrido do procedimento e os agentes imunossupressores em uso. Faltam dados mais robustos sobre o comportamento da infecção por SARS-CoV-

2 em pacientes transplantados renais. As evidências disponíveis até o momento são provenientes de relatos e séries de casos, editoriais e estudo de coorte.

Diante do exposto, este estudo tem como objetivo analisar os dados de transplantados renais de dois serviços que foram diagnosticados com COVID-19, abordando o perfil clínico e epidemiológico dos pacientes, evolução do quadro, bem como possíveis fatores de risco para um pior desfecho.

2 OBJETIVO

O estudo objetiva analisar o impacto da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes transplantados renais de dois centros transplantadores, através da caracterização demográfica, dos quadros clínico e laboratorial e dos desfechos da COVID-19.

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo observacional descritivo e retrospectivo compreendido no período de 6 de maio a 8 de outubro de 2020 em pacientes transplantados renais de dois centros transplantadores do estado do Espírito Santo, o Hospital Meridional localizado no município de Cariacica e o Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes em Vitória, que apresentaram infecção por SARS-CoV-2.

Os pacientes foram divididos em dois grupos, melhor desfecho versus pior desfecho. Foram incluídos no grupo melhor desfecho aqueles com casos leves ou assintomáticos. No grupo pior desfecho foram alocados os casos moderados a graves ou críticos. Os casos moderados a graves foram caracterizados por dispneia com necessidade de internação hospitalar, hipoxemia ou acometimento pulmonar maior que 50%. A evolução com insuficiência respiratória, choque ou disfunção de múltiplos órgãos define os casos críticos.

O diagnóstico de COVID-19 foi realizado seguindo as recomendações do Ministério da Saúde do Brasil, que considera como caso confirmado a presença de síndrome gripal ou síndrome respiratória aguda grave associada a pelo menos mais um dos seguintes critérios: clínico-epidemiológico, clínico-imagem ou laboratorial.

O critério clínico-epidemiológico compreende os pacientes que tiveram contato próximo ou domiciliar com caso confirmado para COVID-19 nos 14 dias que precederam o surgimento dos sinais e sintomas.

Para preencher o critério clínico-imagem, é necessário que o paciente apresente pelo menos uma das seguintes alterações na tomografia computadorizada de tórax: opacidade em vidro fosco periférico, bilateral, com ou sem consolidação ou linhas intralobulares visíveis; opacidade em vidro fosco multifocal de morfologia arredondada; sinal de halo reverso ou outros achados de pneumonia em organização.

Quando é possível detectar o SARS-CoV-2, seus antígenos ou a presença de anticorpos contra o vírus em pacientes com quadro clínico característico, tem-se então o diagnóstico pelo critério laboratorial. A detecção do SARS-CoV-2 pode ser feita por

teste de biologia molecular realizado pelo método RT-PCR. Com o método de imunocromatografia é pesquisado o antígeno reagente para SARS-CoV-2. Por sua vez, o teste imunológico para detecção dos anticorpos Imunoglobulina M (IgM), Imunoglobulina A (IgA) e/ou Imunoglobulina G (IgG) é obtido pelo método de ensaio imunoenzimático (ELISA), imunocromatografia (teste rápido) ou imunoensaio por eletroquimioluminescência (ECLIA).

Nos indivíduos assintomáticos, o diagnóstico se dá através da confirmação laboratorial por meio de exame de biologia molecular, com resultado detectável para SARS-CoV-2 pelo método RT-PCR, ou exame imunológico, com resultado reagente para IgM e/ou IgA obtido pelo método de ELISA ou através do teste rápido.

Os pacientes transplantados renais que não preenchiam os critérios acima foram excluídos do estudo.

Por meio de revisão de prontuários médicos e através de contato telefônico, foram coletados dados como: sexo, idade, comorbidades pré-existentes, etiologia da doença renal crônica, tempo de transplante, tipo de doador, obesidade, tabagismo, uso de inibidores do sistema-renina-angiotensina-aldosterona, imunossupressão em uso, sinais e sintomas apresentados, tratamento específico para COVID-19 e evolução do paciente (necessidade de internação, internação em unidade de terapia intensiva, uso de ventilação mecânica, necessidade de terapia renal substitutiva e óbito).

Os exames complementares foram solicitados conforme a indicação clínica, a critério do médico assistente. Quando disponíveis, os exames incluídos na análise compreenderam: creatinina, sódio sérico, contagem de linfócitos, proteína C-reativa (PCR), ferritina, d-dímero, lactato desidrogenase (DHL), transaminases hepáticas e creatinofosfoquinase (CPK).

As variáveis categóricas foram descritas pelas frequências absolutas e relativas e comparadas através do teste exato de Fisher. Variáveis contínuas foram avaliadas quanto à normalidade através de métodos gráficos e dos valores de assimetria (*skewness*) e curtose (*kurtosis*). As variáveis laboratoriais foram descritas pelas medianas e quartis. As variáveis normais foram descritas por médias e desvios-padrão

e comparadas pelo teste T de Student e aquelas não-normais, através de medianas e quartis e comparadas pelo teste de Mann-Whitney U.

Os preditores de pior desfecho foram identificados através de análise multivariada por regressão logística múltipla. Nesta etapa, foram incluídas variáveis significativas na análise univariada com valor de $p < 0,20$, além da variável idade, definida a priori devido a plausibilidade biológica.

Todos os testes foram bicaudados e foram considerados significativos valores finais de $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do software SPSS (IBM Corp. SPSS Statistics para Windows, versão 24.0. Armonk, NY).

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DO RECEPTOR

As características clínicas e epidemiológicas dos indivíduos com COVID-19 estão descritas na tabela 1. No período compreendido entre 6 de maio a 8 de outubro de 2020, foram incluídos no estudo 30 receptores de transplante renal que testaram positivo para SARS-CoV-2. Destes, 15 (50%) receberam um rim de doador falecido. Um total de 17 receptores (56,7%) eram do sexo masculino e a idade média foi de $50,9 \pm 13,8$ anos, sendo a idade mínima de 17 anos e a máxima de 73 anos. Na comparação entre grupos, a média de idade foi de $55,0 \pm 11,4$ anos no grupo de pior desfecho e $48,6 \pm 14,9$ anos no grupo com melhor desfecho ($p > 0,05$).

O tempo médio desde o transplante até o diagnóstico de COVID-19 foi de $120,3 \pm 101,7$ meses. A creatinina basal média foi de $1,43 \pm 0,57$. Na comparação entre grupos, a creatinina basal foi mais elevada no grupo com pior desfecho ($1,79 \pm 0,55$ versus $1,23 \pm 0,49$) ($p < 0,05$).

No que refere às comorbidades apresentadas pelos pacientes, na análise verificou-se que 23 receptores (76,7%) tinham hipertensão, nove (30%) tinham diabetes mellitus, cerca de 10 pacientes (33,3%) tinham sobrepeso e sete (23,3%) obesidade. A maioria dos indivíduos não era tabagista (83,3%), porém não houve significância estatística quando comparado entre os grupos ($p > 0,05$).

Quanto à etiologia da doença renal crônica (DRC), a causa mais comum foi indeterminada (60%), seguida por diabetes mellitus (16,7%), glomerulopatias (13,3%) e hipertensão primária (10%).

Dos pacientes em análise, 17 (56,7%) estavam em uso de um inibidor da calcineurina associado a micofenolato de mofetila ou micofenolato de sódico, dois (6,7%) estavam recebendo um inibidor da calcineurina associado a inibidor do mTOR. Todos os pacientes envolvidos no estudo faziam uso de prednisona.

Tabela 1. Dados demográficos dos receptores de transplante renal

Variável	Total (30)	Pior desfecho		Valor p
		Sim (11)	Não (19)	
Idade (média ± DP)	50.9 ± 13.8	55.0 ± 11.4	48.6 ± 14.9	0.232
Sexo masculino	17 (56.7)	8 (72.7)	9 (47.4)	0.167
Centro Transplantador				
Hospital Meridional	25 (83.3)	9 (81.8)	16 (84.2)	
HUCAM	5 (16.7)	2 (18.2)	3 (15.8)	0.619
Etiologia DRC				
HAS	3 (10.0)	1 (9.1)	2 (10.5)	
DM	5 (16.7)	2 (18.2)	3 (15.8)	
Glomerulopatias	4 (13.3)	2 (18.2)	2 (10.5)	
Indeterminada	18 (60.0)	6 (54.5)	12 (63.2)	0.936
Doador				
Vivo	15 (50.0)	4 (36.4)	11 (57.9)	
Falecido	15 (50.0)	7 (63.6)	8 (42.1)	0.225
Tempo (meses)	120.3 ± 101.7	94.2 ± 87.4	135.3 ± 108.5	0.294
Creatinina basal (mg/dL)	1.43 ± 0.57	1.79 ± 0.55	1.23 ± 0.49	0.008
Comorbidades				
HAS	23 (76.7)	9 (81.8)	14 (73.7)	0.485
DM	9 (30.0)	5 (45.5)	4 (21.1)	0.161
Hepatopatia	1 (3.3)	0	1 (5.3)	0.633
Pneumopatia	1 (3.3)	1 (9.1)	0	0.367
Doença autoimune	3 (10.0)	1 (9.1)	2 (10.5)	0.702
Neoplasia	3 (10.0)	1 (9.1)	2 (10.5)	0.702
IMC (kg/m²)				
Eutrofia	13 (43.3)	5 (45.5)	8 (42.1)	
Sobrepeso	10 (33.3)	3 (27.3)	7 (36.8)	
Obesidade	7 (23.3)	3 (27.3)	4 (21.1)	0.849
Uso de IECA/BRA	17 (56.7)	6 (54.5)	11 (57.9)	0.579
Tabagismo				
Tabagista	1 (3.3)	1 (9.1)	0	
Não tabagista	25 (83.3)	9 (81.8)	16 (84.2)	
Ex-tabagista	4 (13.3)	1 (9.1)	3 (15.8)	0.323
Imunossupressão				
CNI + MPA	17 (56.7)	8 (72.7)	9 (47.4)	
CNI + mTORi	2 (6.7)	0	2 (10.5)	

CNI + AZA	1 (3.3)	1 (9.1)	0	0.239
-----------	---------	---------	---	-------

Dados apresentados como n (%), exceto se especificado.

HUCAM: Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes; DRC: doença renal crônica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; IMC: índice de massa corpórea; IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores da angiotensina; CNI: inibidores da calcineurina; MPA: ácido micofenólico; mTORi: inibidores de mTOR; AZA: azatioprina.

4.2 SINTOMATOLOGIA

Os sinais e sintomas apresentados no momento do diagnóstico da COVID-19 encontram-se na tabela 2. A febre foi o sintoma mais prevalente na população estudada (60%), sem diferença estatística entre os grupos ($p>0,05$). O segundo sintoma mais relatado foi dispneia, o qual foi mais comum no grupo com pior desfecho (81,8% versus 31,6%, $p<0,05$). A tosse esteve presente em 45,5% dos indivíduos do grupo com pior desfecho e 52,6% dos pacientes com melhor desfecho ($p>0,05$).

Mialgia foi o sintoma mais referido entre os indivíduos do grupo com melhor desfecho (63,2% vs 9,1% do grupo com pior desfecho, $p<0,05$). Os distúrbios de paladar e olfato foram frequentes no grupo com melhor desfecho e não foram relatados no outro grupo.

Tabela 2. Sinais e sintomas apresentados no momento do diagnóstico da COVID-19

Variável	Total (30)	Pior desfecho		Valor p
		Sim (11)	Não (19)	
Sintomas				
Febre	18 (60.0)	9 (81.8)	9 (47.4)	0.069
Tosse	15 (50.0)	5 (45.5)	10 (52.6)	0.500
Dispneia	15 (50.0)	9 (81.8)	6 (31.6)	0.010
Diarreia	8 (26.7)	4 (36.4)	4 (21.1)	0.310
Mialgia	13 (43.3)	1 (9.1)	12 (63.2)	0.005
Fadiga	4 (13.3)	4 (36.4)	0	0.012
Cefaleia	5 (16.7)	1 (9.1)	4 (21.1)	0.381
Coriza	3 (10.0)	1 (9.1)	2 (10.5)	0.702
Anosmia ou hiposmia	8 (26.7)	0	8 (42.1)	0.013
Ageusia ou hipogeusia	9 (30.0)	0	9 (47.4)	0.006
Náuseas ou vômitos	1 (3.3)	1 (9.1)	0	0.367

Dados apresentados como n (%).

4.3 ACHADOS EM TESTES DIAGNÓSTICOS

Quanto aos testes diagnósticos, nove (30%) pacientes realizaram tomografia de tórax e os achados mais frequentes foram opacidades em vidro fosco, consolidações ou alterações intersticiais. Destes, apenas um paciente se enquadrava no grupo de melhor desfecho. Exames laboratoriais foram realizados em 11 pacientes do grupo pior desfecho e em apenas dois pacientes do grupo melhor desfecho. No momento da admissão hospitalar os pacientes do grupo pior desfecho apresentaram em média creatinina sérica: 2,25mg/dL (1,73 – 4,54mg/dL), linfócitos: 930/mm³ (692 – 1078/mm³), PCR: 85,7mg/dL (23,9 – 137,0mg/dL), ferritina: 1335ng/mL (466 – 2378 ng/mL), D-dímero: 1570ng/dL (610,0 – 2813,3ng/dL). Os achados radiológicos e laboratoriais relacionados a COVID-19 encontram-se nas tabelas 3 e 4, respectivamente.

Tabela 3. Achados radiológicos relacionados à COVID-19

Variável	Total (30)	Pior desfecho		Valor p
		Sim (11)	Não (19)	
TC de tórax				
Sem TC de tórax	21 (70.0)	3 (27.3)	18 (94.7)	
TC com vidro fosco	9 (30.0)	8 (72.7)	1 (5.3)	<0.001

Dados apresentados como n (%).

TC: tomografia computadorizada.

Tabela 4. Achados laboratoriais relacionados à COVID-19

Variável (mediana e intervalo interquartis)	Total (13)	Pior desfecho		Valor p
		Sim (11)	Não (2)	
Creatinina (mg/dL)	2.05 (1.70 – 4.28)	2.25 (1.73 – 4.54)		0.236
Sódio (meq/L)	135 (131 – 139.5)	135 (130 – 142)		0.921
Linfócitos (mm³)	958 (751 – 1171)	930 (692 – 1078)		0.236
PCR (mg/dL)	61.3 (18.1 – 125.7)	85.7 (23.9 – 137.0)		0.133
Ferritina (ng/mL)	1652 (540 – 2309)	1335 (466 – 2378)		0.380
D-dímero (ng/dL)	1515 (546.7 – 2745.6)	1570 (610.0 – 2813.3)		0.384
DHL (U/L)	432 (355.5 – 559.5)	429.0 (344.0 – 578.0)		0.827
TGO (U/L)	26 (13.5 – 32.5)	22.5 (10.7 – 27.5)		0.157
TGP (U/L)	26.5 (9.5 – 60.2)	23.0 (9.0 – 83.5)		0.770
CPK (U/L)	35.5 (24 – 185)	41.0 (30.0 – 41.0)		0.180

PCR: proteína C-reativa; DHL: lactato desidrogenase; TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; TGP: transaminase glutâmico-pirúvica; CPK: creatinofosfoquinase.

4.4 ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Os tratamentos prescritos estão sumarizados na tabela 5. Quanto aos medicamentos, a azitromicina foi utilizada em 53,3% de todos os pacientes, outros antibióticos em 46,7%, ivermectina em 16,7% e oseltamivir em 10%. Em 36,7% dos pacientes a dose do corticosteroide foi aumentada. Nenhum paciente utilizou cloroquina.

A imunossupressão não foi alterada no grupo de pacientes com melhor desfecho. Por sua vez, no outro grupo o antiproliferativo foi reduzido ou retirado em dois pacientes e houve suspensão completa dos imunossupressores em sete pacientes.

Tabela 5. Medicamentos utilizados durante o tratamento da COVID-19

Variável	Total (30)	Pior desfecho		Valor p
		Sim (11)	Não (19)	
Medicações				
Azitromicina	16 (53.3)	7 (63.6)	9 (47.4)	0.317
Outros ATB	14 (46.7)	11 (100)	3 (15.8)	<0.001
Cloroquina	0	0	0	-
Ivermectina	5 (16.7)	0	5 (26.3)	0.082
Oseltamivir	3 (10.0)	2 (18.2)	1 (5.3)	0.298
Uso de CC acima da dose habitual	11 (36.7)	9 (81.8)	2 (10.5)	<0.001
Suspendeu a imunossupressão				
Sem modificação	21 (70.0)	2 (18.2)	19 (100)	
Suspensão completa	7 (23.3)	7 (63.6)	0	
Suspensão AZA, MPA ou mTORi	1 (3.3)	1 (9.1)	0	
Redução AZA, MPA ou mTORi	1 (3.3)	1 (9.1)	0	<0.001

Dados apresentados como n (%).

ATB: antibiótico; CC: corticosteroide; AZA: azatioprina; MPA: ácido micofenólico; mTORi: inibidores de mTOR.

4.5 DESFECHOS

Todos os pacientes do grupo com pior desfecho e somente três do outro grupo foram internados. Oito desses pacientes, todos pertencentes ao grupo de pior desfecho, necessitaram de internação em UTI e de início de diálise. Destes, cinco receberam também suporte com ventilação mecânica invasiva e quatro evoluíram a óbito (Tabela 6).

Tabela 6. Desfechos clínicos observados após o diagnóstico da COVID-19

Variável	Total (30)	Pior desfecho		Valor p
		Sim (11)	Não (19)	
Hospitalização	14 (46.7)	11 (100)	3 (15.8)	<0.001
UTI	8 (26.7)	8 (72,7)	0	-
Ventilação Mecânica	5 (16.7)	5 (45,5)	0	-
TRS	8 (26.7)	8 (72,7)	0	-
Óbito	4 (13.3)	4 (36,4)	0	-

Dados apresentados como n (%).

UTI: unidade de terapia intensiva; TRS: terapia renal substitutiva.

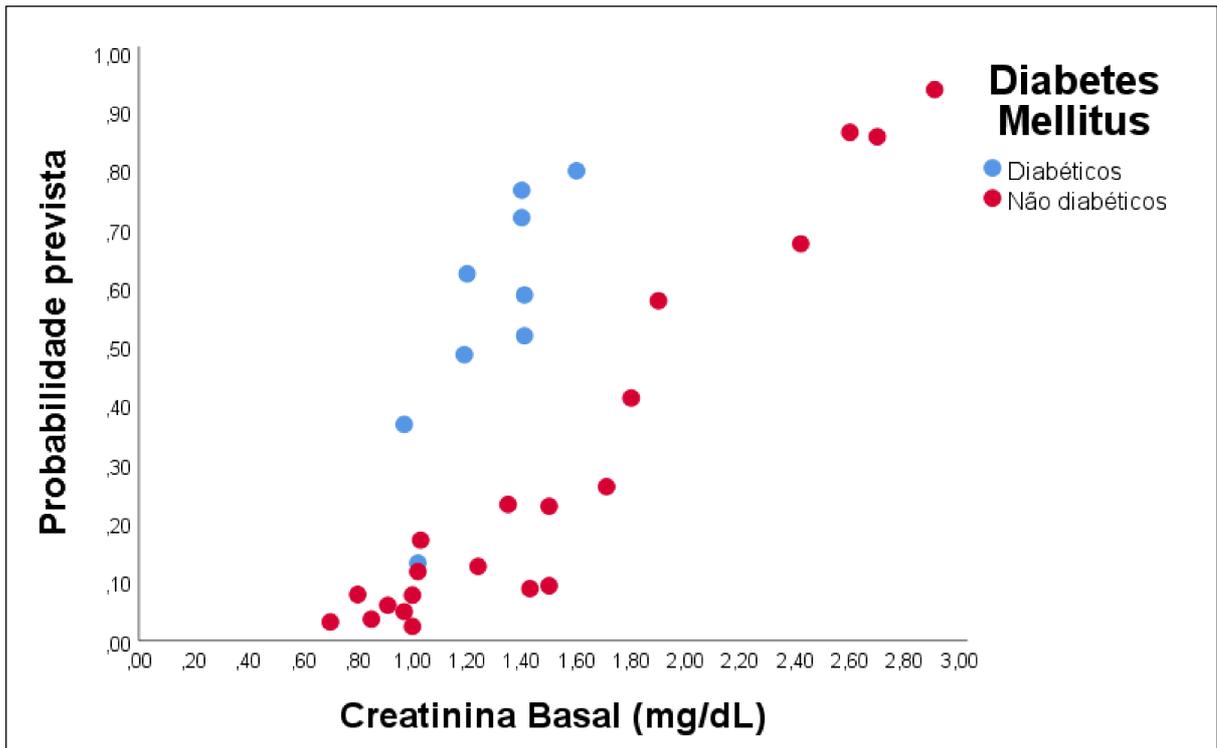
Na análise multivariada foi identificado que a creatinina basal aumentada e a presença de diabetes mellitus no receptor estavam associados a pior desfecho clínico, com significância estatística (Tabela 7, Figura 1).

Tabela 7. Análise multivariável para identificação de fatores associados a pior desfecho clínico

Variável	Coef.	EP	OR	IC 95%	Valor p
Idade (anos)	0,041	0,041	1,04	0,96 – 1,13	<i>0,319</i>
Sexo masculino	-0,086	1,106	0,92	0,11 – 8,02	<i>0,938</i>
Creatinina basal	2,604	1,120	13,52	1,51 – 121,29	<i>0,020</i>
Diabetes Mellitus	2,091	1,059	8,09	1,02 – 64,48	<i>0,048</i>

Coef.: Coeficiente. EP: Erro padrão; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confiança.

Figura 1. Análise dos fatores associados ao pior desfecho clínico



5 DISCUSSÃO

Pessoas de qualquer faixa etária podem se infectar pelo SARS-CoV-2, embora adultos de meia idade ou idosos sejam os mais acometidos e com maior probabilidade de desenvolverem doença grave [9]. Em uma das primeiras publicações sobre o tema, a idade média de pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 variou de 49 a 56 anos [10]. Por sua vez, um relatório do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças que incluiu aproximadamente 44.500 infecções confirmadas, informou que 87% dos pacientes tinham entre 30 e 79 anos de idade [6]. Dados de 2.449 pacientes com COVID-19 disponibilizados pelo Centro para Controle e Prevenção de Doenças (CDC), órgão ligado ao governo dos Estados Unidos, mostraram que 67% dos casos foram diagnosticados em pessoas com idade igual ou superior a 45 anos [11].

Os sintomas da COVID-19 se assemelham aos produzidos por outros vírus respiratórios comuns, porém o curso clínico pode evoluir para desconforto respiratório, falência de múltiplos órgãos ou até morte em curto espaço de tempo [12]. O espectro de infecção varia de doença leve a crítica. Embora na população geral a maioria das infecções não seja grave, entre os pacientes hospitalizados o risco de evoluir com a forma crítica é alto [10,13].

Quanto aos receptores de órgão sólido, em particular os transplantados renais, a literatura mundial disponível até o momento demonstra que há um risco elevado de infecção por SARS-COV-2, principalmente devido à imunossupressão crônica, comorbidades associadas e contato frequente com os serviços de saúde [14,12,15]. Em um estudo de coorte prospectivo com 1.216 pacientes transplantados renais de dois centros franceses, 66 (5,4%) tiveram COVID-19. Os fatores de risco para adquirir a doença foram raça não branca, obesidade, doença pulmonar de base e diabetes mellitus [15].

Os desfechos clínicos também tendem a ser piores em transplantados. Em comparação com a população geral, onde a mortalidade por COVID-19 gira em torno de 1 a 5%, nos transplantados renais a mortalidade é incomumente alta, variando entre 20 e 28%, conforme demonstrado por duas séries de casos de transplantados

renais em Nova York (36 pacientes pelo Montfiore Medical Center e 15 pacientes pela Columbia University) [16,17] e três séries provenientes da Europa (sete pacientes do St. George's University Hospital National Health Service Foundation Trust em Londres, Reino Unido [18,19]; 20 pacientes provenientes do Hospital Universitário Spedali Civili em Brescia, Itália e oito pacientes do Hospital Instituto de Investigación Sanitaria "12 de Octubre", Madrid, Espanha) [20].

Os estudos disponíveis até o momento demonstram que os transplantados renais do sexo masculino e com idade superior a 50 anos parecem ser mais acometidos. Akalin et al. analisaram 36 casos de receptores de transplante renal que testaram positivo para COVID-19 e observaram que a média de idade foi de 60 anos e que 72% eram do sexo masculino [5]. Lubetzky et al. realizaram um estudo retrospectivo com 54 receptores de transplante renal com COVID-19 de 13 de março a 20 de abril de 2020 – a idade média dos participantes era de 57 anos, com 70% dos receptores do sexo masculino [21]. No presente estudo, observou-se que a média de idade foi de 50,9 anos, com discreta prevalência do sexo masculino (56,7%).

A apresentação clínica da COVID-19 é variável e não difere entre pacientes imunocompetentes e transplantados [22]. O CDC publicou um relatório com mais de 370.000 casos de COVID-19 confirmados laboratorialmente com status conhecido dos sintomas. Os principais sintomas foram tosse (50%), febre (43%), mialgia (36%), cefaleia (34%), dispneia (29%), odinofagia (20%), diarreia (19%), náuseas e vômitos (11%). Dor abdominal, perda do olfato ou paladar e rinorreia foram relatados em menos de 10% dos casos [23]. Um estudo retrospectivo realizado em dois centros transplantadores na cidade de Nova York avaliou 90 receptores de órgãos sólidos com infecção por SARS-CoV-2, sendo 51% desses pacientes receptores de transplante renal. Os sintomas mais comuns apresentados foram febre (70%), tosse (59%), dispneia (43%), diarreia (31%), fadiga (28%) e mialgia (24%). A dispneia foi o único sintoma associado a curso clínico grave, destacando o fato de que a doença respiratória é a principal causa de resultados ruins na COVID-19 [14]. No estudo de Lubetzky et al. os sintomas mais frequentes foram febre (74%), tosse (59%), dispneia (52%), mialgia (43%), diarreia (39%) e náuseas/vômitos (9%) [21]. Em nossa coorte, os sintomas mais comuns foram febre, tosse e dispneia, semelhante ao relatado nos estudos acima.

Apresentações atípicas também foram observadas em nosso estudo, incluindo uma proporção significativa de pacientes com diarreia (26,7%). Dados da literatura demonstram que pacientes imunossuprimidos podem apresentar sinais e sintomas de infecção atípicos ou atenuados, resultando em um atraso no diagnóstico e piores desfechos clínicos [24].

Quanto às comorbidades, o CDC classifica como fatores de risco para COVID-19 grave: câncer, doença cerebrovascular, doença renal crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus, síndrome de Down, patologias cardíacas, portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV), obesidade e sobrepeso, gravidez, tabagismo atual ou prévio, anemia falciforme, transplante de órgãos sólidos ou de células-tronco hematopoiéticas, uso de corticosteroides ou outros medicamentos imunossupressores [25,26]. No nosso trabalho, os principais fatores associados a pior desfecho clínico foram diabetes mellitus e creatinina basal aumentada. Fatores de risco tradicionais como obesidade e sobrepeso também estiveram presentes, no entanto não houve diferença entre os grupos.

A abordagem ideal para o tratamento da COVID-19 continua incerta. No entanto, algumas terapias adjuvantes merecem atenção especial. Dados disponíveis até o momento sugerem benefício de mortalidade com dexametasona, tocilizumabe ou baricitinibe e um possível benefício clínico com remdesivir. Nenhuma outra terapia se mostrou claramente eficaz [27].

A dexametasona é recomendada no tratamento de pacientes com COVID-19 grave ou crítico que necessitam de oxigênio suplementar ou suporte ventilatório. Se a dexametasona não estiver disponível, é aconselhável utilizar outro glicocorticoide em dose equivalente. A medicação não é indicada para prevenção ou tratamento de COVID-19 leve a moderada. Um grande ensaio clínico randomizado realizado no Reino Unido evidenciou redução da mortalidade em 28 dias entre pacientes hospitalizados com COVID-19 que receberam dexametasona oral ou intravenosa (na dose de 6mg uma vez ao dia, por até 10 dias) em comparação ao tratamento usual. Esse estudo incluiu pacientes com infecção suspeita ou confirmada que não tinham contraindicação ao uso da dexametasona. Um total de 2.104 pacientes receberam

dexametasona e 4.321 apenas os cuidados habituais. As proporções de comorbidades basais e necessidade de oxigênio ou suporte ventilatório foram comparáveis entre os dois grupos. O uso de dexametasona resultou em menor mortalidade em 28 dias entre os pacientes que estavam em uso de oxigênio suplementar ou ventilação mecânica invasiva na randomização, mas não entre aqueles que não receberam suporte ventilatório [28].

Pacientes com COVID-19 podem desenvolver uma síndrome hiperinflamatória caracterizada pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias e disfunção de múltiplos órgãos. O significado desses achados ainda não está claro, porém nas primeiras descrições foi observado que níveis elevados de interleucina-6 (IL-6) e evidências de hiperinflamação estavam associados a doença mais grave. Nesse contexto, o medicamento tocilizumabe, um anticorpo monoclonal antagonista do receptor de IL-6, foi proposto como agente terapêutico para reduzir a hiperinflamação associada à COVID-19. As diretrizes da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA, sigla em inglês) sugerem o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave ou crítico que apresentam marcadores elevados de inflamação sistêmica. Entretanto, dados sobre o uso desse agente em pacientes imunossuprimidos são limitados. Os inibidores de IL-6 podem suprimir o sistema imunológico e potencialmente aumentar o risco de infecções secundárias [29].

O Baracitinibe é um inibidor seletivo da Janus quinase 1 e 2 aprovado para o tratamento da artrite reumatoide. Os benefícios propostos no tratamento da COVID-19 incluem atividade anti-inflamatória e potencial antiviral [30]. A medicação é uma opção para pacientes graves em uso de oxigênio suplementar ou ventilação não invasiva com marcadores inflamatórios elevados. Também é proposto para pacientes graves que possuem indicação ao uso de corticosteroide, porém não o fazem devido alguma contraindicação. Nesses casos, o uso de Baracitinibe associado ao Remdesivir é recomendado. Até o momento não há estudos avaliando a combinação de Baracitinibe com um inibidor da via da IL-6 [29].

Remdesivir é um antiviral com potente atividade in vitro contra uma variedade de vírus de RNA, incluindo o SARS-CoV-2. Seu uso é recomendado para pacientes hospitalizados com COVID-19 grave em uso de oxigênio suplementar. No entanto,

não é recomendado rotineiramente para pacientes em ventilação mecânica invasiva e/ou Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO) devido à falta de dados que mostrem benefício neste estágio avançado da doença [31,32]. A medicação também não é recomendada em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada inferior a 30 ml/min/1,73 m² devido à preocupação com o acúmulo de seu excipiente (éter sulfobutílico sódico betaciclodextrina) e o potencial risco de toxicidade hepática e renal. Pacientes imunocomprometidos que são incapazes de controlar a replicação viral podem se beneficiar do remdesivir, mesmo os que apresentam SpO₂ maior que 94% em ar ambiente ou necessidade de ventilação mecânica. O manejo de pacientes imunocomprometidos com replicação viral não controlada ainda é um desafio e pesquisas adicionais nessa população são necessárias [29].

Outros tratamentos também foram avaliados, porém não houve benefício claro e alguns medicamentos apresentam potencial de toxicidade elevado. As diretrizes da IDSA sobre o tratamento e o manejo de pacientes com COVID-19 não recomendam o uso de hidroxiquina ou sua combinação com azitromicina em pacientes hospitalizados. O uso de lopinavir-ritonavir em pacientes hospitalizados também não é recomendado. A eficácia desta medicação foi avaliada no estudo RECOVERY, um ensaio clínico randomizado que testou o tratamento padrão versus tratamento padrão mais lopinavir-ritonavir (400mg e 100mg, respectivamente) por via oral por 10 dias ou até a alta hospitalar. O estudo utilizou randomização simples com ocultação de alocação e o grupo controle teve duas vezes mais participantes que o grupo intervenção. Nenhum benefício estatisticamente significativo foi encontrado nos pacientes hospitalizados com COVID-19 que fizeram uso de lopinavir-ritonavir. O resultado entre os grupos foi semelhante para mortalidade em 28 dias, duração de internação hospitalar ou risco de evolução para ventilação mecânica invasiva [33].

Um estudo brasileiro publicado recentemente na *The New England Journal of Medicine* descreveu um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo cego e multicêntrico que avaliou a eficácia e a segurança do Tofacitinibe em pacientes com pneumonia por COVID-19 hospitalizados sem suporte ventilatório invasivo ou não invasivo. Os participantes foram alocados em 2 grupos de 142 pacientes e receberam 10mg de Tofacitinibe ou placebo, duas vezes ao dia, por 14 dias. O desfecho primário incluiu morte ou insuficiência respiratória com necessidade de suporte ventilatório

invasivo ou não invasivo ou ECMO. O Tofacitinibe reduziu o risco de morte e insuficiência respiratória em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 quando comparado ao placebo [34].

Em nossa coorte, nenhum paciente fez uso de hidroxicloroquina, 16 utilizaram azitromicina e 11 receberam corticosteroide acima da dose habitual. Nenhum paciente fez uso de outras terapias imunomoduladoras. As indicações para o uso destas terapias, o momento ideal e como elas interagem com a imunossupressão basal são atualmente desconhecidas [14].

Até o momento, não há diretrizes baseadas em evidências para guiar o manejo da imunossupressão em receptores de transplante renal com COVID-19. As decisões relacionadas à imunossupressão devem ser individualizadas, levando em consideração fatores como tempo de transplante, função basal do enxerto, história prévia de rejeição, idade e presença de anticorpos específicos contra o doador. Tal como acontece em outras infecções, deve haver um equilíbrio entre o controle da infecção e a preservação da função do enxerto. A retirada da imunossupressão pode precipitar a rejeição aguda e complicar ainda mais a evolução clínica do paciente, acarretando na difícil tomada de decisão sobre o tratamento da rejeição ou a perda do aloenxerto [35].

O papel que a terapia imunossupressora do transplante renal desempenha no curso da COVID-19 ainda é desconhecido. Acredita-se que ela possa estar associada a controle virológico deficiente, doença mais grave e eliminação viral prolongada. A redução na posologia dos imunossupressores, em contrapartida, pode levar à rejeição aguda ou ocasionar uma reação semelhante à reconstituição imunológica com um agravamento paradoxal da doença. Além disso, é possível que a imunossupressão tenha um efeito positivo na COVID-19, atenuando a resposta imune disfuncional e reduzindo a síndrome de tempestade de citocinas [14].

Imunossupressores com ação antiproliferativa, como a azatioprina e o micofenolato, podem gerar leucopenia e agravar os efeitos da linfopenia provocados pelo SARS-CoV-2, promover redução de células T e produção de citocinas, contribuindo para desregular a resposta imunológica. Por este motivo, a redução ou suspensão destes

imunossupressores tem sido adotada, objetivando reduzir o risco de superinfecção por outros patógenos [36].

Através da experiência com outras infecções virais, como citomegalovírus e BK vírus, uma redução de 50% na dose ou a interrupção do antiproliferativo no momento do diagnóstico da infecção por COVID-19 é apropriado. A decisão deve levar em conta a gravidade da doença e o risco de rejeição do paciente. Se houver progressão dos sintomas ou evidências de piora da doença através de exames laboratoriais, o medicamento deve ser suspenso [35].

Quanto aos inibidores de calcineurina, estudos experimentais in vitro demonstram que o coronavírus pode requerer vias de imunofilinas intactas. Desse modo, ao inibir essas vias, o tacrolimus e a ciclosporina impediriam a proliferação viral. Tais dados sugerem que esses podem ser os agentes de escolha na imunossupressão de manutenção dos pacientes com COVID-19. No entanto, são necessários estudos in vivo para avaliar o benefício potencial, os riscos associados e os níveis séricos mais adequados desses imunossupressores [36,37].

Como exemplo das estratégias citadas anteriormente, a Sociedade Britânica de Transplantes publicou, em janeiro de 2021, orientações baseadas em opinião de especialistas sobre o manejo de receptores de transplante com diagnóstico ou suspeita de COVID-19. Nesse documento, foi sugerido a descontinuação de antiproliferativos, como micofenolato e azatioprina, mesmo nos casos que não necessitem de internação hospitalar, e a reavaliação da dose dos inibidores da calcineurina já no início da doença, com redução ou suspensão destes medicamentos nos casos progressivos ou graves [37].

Nesta coorte, a abordagem geral foi manter a imunossupressão em uso. O antiproliferativo foi reduzido ou retirado em dois pacientes com COVID-19 moderado e houve suspensão completa dos imunossupressores em sete pacientes com COVID-19 grave ou crítico.

Este trabalho apresenta algumas limitações, pois se trata de um estudo retrospectivo e observacional, dependente de registros em prontuário, composto por amostra de

conveniência em um número pequeno de pacientes. O baixo número de exames laboratoriais e de imagem, devido a menor necessidade clínica desses pacientes, também é uma limitação do estudo, visto que maior número de exames produziria média mais relevante.

6 CONCLUSÃO

A COVID-19 tem o potencial de impactar de forma grave os receptores de transplante renal. Os dados apresentados demonstram que creatinina basal aumentada e diabetes mellitus foram associados a piores desfechos clínicos nesses pacientes. São necessários estudos clínicos randomizados e controlados para melhor avaliar os fatores de risco e os desfechos em transplantados renais com COVID-19.

7 REFERÊNCIAS

1. JIANG, F.; DENG, L.; ZHANG L.; CAI Y.; CHEUNG CW.; XIA Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Journal of General Internal Medicine**. 2020; 35(5):1545-1549.
2. WOLFF, D.; NEE, S.; HICKEY, N.S. et al. Risk factors for Covid-19 severity and fatality: a structured literature review. **Infection**. 49, 15–28. 2021.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV)**. Brasília-DF, 2020. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>>. Acesso em: 20 jan. 2021.
4. OLIVEIRA, W. K. D.; DUARTE, E.; FRANÇA, G. V. A. D. et al. Como o Brasil pode deter a COVID-19. **Epidemiol. Serv. Saude**. Brasília, v. 29, n. 2, e2020044, maio 2020.
5. AKALIN, E.; AZZI, Y.; BARTASH, R. et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. **The New England Journal of Medicine**. 382:2475-2477. 2020.
6. WU Z.; MCGOOGAN J. M. 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):1239–1242.
7. ALBERICI, F.; DELBARBA, E.; MANENTI, C. 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 International**, v. 97. 2020.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. **Painel Coronavírus**. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 17 nov. 2020.
9. MCINTOSH, K. COVID-19: Clinical features. **UpToDate**. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features?search=covid%2019&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1>. Acesso em: 02 jun. 2021.
10. HUANG, C.; WANG, Y.; Li, X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.

11. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, **Centers for Disease Control and Prevention**. 2020;69:343-346.
12. GONZÁLEZ, J.; CIANCIO, G. Early experience with COVID-19 in kidney transplantation recipients: update and review. *Int Braz J Urol*. 2020 Jul;46(suppl.1):145-155.
13. RICHARDSON, S.; HIRSCH, J. S.; NARASIMHAN, M. et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059.
14. PEREIRA M. R.; MOHAN S.; COHEN D. J. et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020; 20(7):1800-1808.
15. ELIAS, M.; PIEVANI, D.; RANDOUX, C. et al. COVID-19 Infection in Kidney Transplant Recipients: Disease Incidence and Clinical Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Oct;31(10):2413-2423.
16. AKALIN, E.; AZZI, Y.; BARTASH, R. et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med*. 382: 2475–2477, 2020.
17. COLUMBIA UNIVERSITY KIDNEY TRANSPLANT PROGRAM. Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. *J Am Soc Nephrol*. 31: 1150–1156, 2020.
18. BANERJEE, D.; POPOOLA, J.; SHAH, S. et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 97: 1076–1082, 2020.
19. COATES, P. T.; WONG, G.; DRUEKE, T. et al. Early experience with COVID-19 in kidney transplantation. *Kidney Int* 97: 1074–1075, 2020.
20. FERNÁNDEZ-RUIZ, M.; ANDRÉS, A.; LOINAZ, C. et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *Am J Transplant* 20: 1849–1858, 2020.

21. LUBETZKY, M.; AULL, M. J.; CRAIG-SCHAPIRO, R. et al. Kidney allograft recipients, immunosuppression, and coronavirus disease-2019: a report of consecutive cases from a New York City transplant center. **Nephrol Dial Transplant**. 2020 Jul 1;35(7):1250-1261.
22. LIMAYE, A. P.; HARDINGER, K. COVID-19: Issues related to solid organ transplantation. **UpToDate**. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-issues-related-to-solid-organ-transplantation?sectionName=Adjusting%20immunosuppression&search=covid-19%20%20em%20pacientes%20transplantados&topicRef=127429&anchor=H984275705&source=see_link#H984275705>. Acesso em: 03 jun. 2021.
23. STOKES, E. K.; ZAMBRANO, L. D.; ANDERSON, K. N., et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, **Centers for Disease Control and Prevention**, 2020;69:759–765.
24. FISHMAN, J. A. Infection in Organ Transplantation. **Am J Transplant**. 2017 Apr;17(4):856-879.
25. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Underlying medical conditions associated with high risk for severe COVID-19**: Information for healthcare providers. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>>. Acesso em: 5 mai. 2021.
26. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Science brief**: Evidence used to update the list of underlying medical conditions that increase a person's risk of severe illness from COVID-19. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlying-evidence-table.html>>. Acesso em: 5 mai. 2021.
27. KIM, A. Y.; GANDHI, R. T. COVID-19: Management in hospitalized adults. **UpToDate**. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=covid-19%20%20em%20pacientes%20transplantados&topicRef=127582&source=see_link#H2053567574>. Acesso em: 03 jun. 2021.
28. RECOVERY Collaborative Group; HORBY, P.; LIM, W. S.; EMBERSON, J. R. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. **N Engl J Med**. 2021 Feb 25;384(8):693-704.

29. BHIMRAJ, A; MORGAN, R. L.; SHUMAKER, A. H. et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. **Infectious Diseases Society of America 2021**. Disponível em: <<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>>. Acesso em: 03 jun. 2021.
30. JORGENSEN, S. C. J.; TSE, C. L. Y.; BURRY, L. et al. Baricitinib: A Review of Pharmacology, Safety, and Emerging Clinical Experience in COVID-19. **Pharmacotherapy**. 2020 Aug;40(8):843-856.
31. BEIGEL, J. H.; TOMASHEK, K. M.; DODD, L. E. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. **N Engl J Med**. 2020 Nov 5;383(19):1813-1826.
32. GOLDMAN, J. D.; LYE, D. C. B.; HUI, D. S. et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. **N Engl J Med**. 2020 Nov 5;383(19):1827-1837.
33. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **The Lancet**. 2020 Oct 5;396(10259):1345–52.
34. GUIMARÃES, P. O.; QUIRK, D.; FURTADO, R. H. et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. **N Engl J Med**. 2021 Jun 16:NEJMoa2101643.
35. GLEESON, S. E.; FORMICA, R. N.; MARIN, E.P. Outpatient Management of the Kidney Transplant Recipient during the SARS-CoV-2 Virus Pandemic. **Clin J Am Soc Nephrol**. 2020 Jun 8;15(6):892-895.
36. SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA. **Nota técnica da SBH sobre o manejo do transplante de fígado em adultos na pandemia COVID19**. Disponível em: <<https://sbhepatologia.org.br/wp-content/uploads/2021/02/Nota-tecnica-da-SBH-sobre-o-manejo-do-transplante-de-figado-COVID-19.pdf>>. Acesso em: 10 jun. 2021.
37. BRITISH TRANSPLANTATION SOCIETY. **Guidance on the management of transplant recipients diagnosed with or suspected of having COVID19**. Disponível em: <<https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2021/01/Clinical-management-of-transplants-and-immunosuppression-22nd-January-2021-FINAL.pdf>>. Acesso: 10 jun. 2021.