













Soroconversão de Anticorpos Anti-SARS-CoV-2 em Receptores de Transplante Renal Convalescentes com COVID-19 em Comparação com Pacientes Não Transplantados

Ricardo Martins Garcia¹ , Vinicius Lafico Teixeira Gomes¹ , Renato Demarchi Foresto^{1*} , Mônica Rika Nakamura¹ , Marcia Araújo Toffoli de Jesus¹ , Elisabeth França Lucena¹ , Renata Pimentel Rissoni² , Marina Pontello Cristelli¹ , Helio Tedesco Silva Junior¹ , Lúcio Requião-Moura¹ , José Medina Pestana¹ 

1.Hospital do Rim e Hipertensão  – Fundação Oswaldo Ramos – São Paulo/SP – Brasil. 2.Prefeitura de Ipaussu – Secretaria Municipal de Saúde e Higiene – Ipaussu/SP – Brasil.

*Autor correspondente: rdforesto@gmail.com

Editora de seção: Ilka de Fátima Santana F Boin 

Recebido: Junho 09, 2023 | Aceito: Julho 16, 2023

Como citar: Garcia RM, Gomes VLT, Foresto RD, Nakamura MR, Jesus MAT, Lucena EF, Rissoni RP, Cristelli MP, Silva Junior HT, Requião-Moura L, Pestana JM. Soroconversão de Anticorpos Anti-SARS-CoV-2 em Receptores de Transplante Renal Convalescentes com COVID-19 em Comparação com Pacientes Não Transplantados. BJT. 2023.26 (01):e2523. https://doi.org/10.53855/bjt.v26i1.518_PORT

RESUMO

Objetivo: Devido à imunossupressão, receptores de transplante renal (RTRs) podem ter menor soroconversão após COVID-19 do que indivíduos não-transplantados. Assim, nosso objetivo foi avaliar a taxa de soroconversão após COVID-19 entre RTRs e não-RTRs. **Métodos:** Este estudo de coorte envolveu três grupos não pareados de pacientes com COVID-19: 601 RTRs, 211 profissionais de saúde (PSs) e 170 habitantes não transplantados (HNTs) em uma cidade do interior do Brasil. O anticorpo anti-SARS-CoV-2 foi avaliado 14 dias após o diagnóstico. O desfecho primário foi a taxa de soroconversão. **Resultados:** Os RTRs eram mais idosos, com mais comorbidades e COVID-19 grave. Em comparação com profissionais de saúde e HNTs, admissão na unidade de terapia intensiva (UTI; 44,9% vs. 0% vs. 1,8%, $p < 0,001$), necessidade de ventilação mecânica (32,3% vs. 0% vs. 1,8%, $p < 0,001$), e óbito (28,8% vs. 0% vs. 1,2%, $p < 0,001$) foram significativamente maiores em RTRs. A soroconversão não diferiu entre os grupos: 76,2% em RTRs, 74,9% em PSs e 82,2% em HNTs ($p = 0,35$). Em uma regressão logística multivariada ajustada ao grupo, enquanto um curto período entre a infecção e a coleta da amostra de sangue reduziu a probabilidade de soroconversão (odds ratio [aOR] = 0,986), a presença de febre (aOR = 1,737, $p = 0,017$), tosse (aOR=1,785, $p = 0,005$) e necessidade de suporte ventilatório (OR=1,981, $p = 0,017$) aumentaram o risco. **Conclusões:** A gravidade clínica, a necessidade de ventilação mecânica e a morte por COVID-19 foram significativamente maiores entre os RTRs. No entanto, entre os sobreviventes, os RTRs tiveram prevalência de soroconversão semelhante associada aos parâmetros de gravidade clínica e menor tempo de coleta de amostra de sangue.

Descritores: COVID-19; SARS-CoV-2; Receptores de Transplante Renal; Soroconversão.

Anti-SARS-CoV-2 Seroconversion in COVID-19 Convalescent Kidney Transplant Recipients Compared with Non-transplanted Patients

ABSTRACT

Objective: Due to immunosuppression, kidney transplant recipients (KTRs) might have lower seroconversion after COVID-19 than non-KTRs. Thus, we aimed to evaluate the seroconversion rate after COVID-19 between KTRs and non-KTRs. **Methods:** This cohort study enrolled three non-paired groups of patients with COVID-19: 601 KTRs, 211 healthcare workers (HCWs), and 170 non-transplanted inhabitants (INHs) in a countryside city in Brazil. The anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 nucleocapsid antibody was assessed 14 days after diagnosis. The primary outcome was seroconversion. **Results:** The KTRs were older, had more comorbidities and severe COVID-19. Compared to HCWs and INHs, admission to the intensive care unit (ICU; 44.9%

vs. 0% vs. 1.8%, $p < 0.001$), mechanical ventilation requirement (32.3% vs. 0% vs. 1.8%, $p < 0.001$), and death (28.8% vs. 0% vs. 1.2%, $p < 0.001$) were significantly higher in KTRs. Seroconversion did not differ between the groups: 76.2% in KTRs, 74.9% in HCWs, and 82.2% in INHs ($p = 0.35$). In a group-adjusted multivariable logistic regression, while a short period between infection and blood sample collection reduced the probability of seroconversion (adjusted odds ratio [aOR]=0.986), the presence of fever (aOR=1.737, $p = 0.017$), cough (aOR=1.785, $p = 0.005$), and requirement for ventilatory support (OR=1.981, $p = 0.017$) increased the risk. **Conclusions:** Clinical severity, mechanical ventilation requirement and death by COVID-19 were significantly higher among the KTRs. However, among the survivors, KTRs had a similar seroconversion prevalence associated with clinical severity parameters and a shorter time of blood sample collection.

Descriptors: COVID-19; SARS-CoV-2; Kidney Transplant Recipients; Seroconversion.

INTRODUÇÃO

A pandemia pela doença de coronavírus 2019 (COVID-19) impõe desafios variados e sem precedentes à comunidade científica e às autoridades do sistema de saúde pública. Os estudos iniciais tiveram como objetivo descrever todo o espectro da síndrome clínica e estabelecer as melhores estratégias de diagnóstico e gestão clínica.¹⁻³ No que diz respeito à resposta imunológica específica à infecção, a sorologia tem desempenhado um papel central no diagnóstico, na investigação epidemiológica e na imunogenicidade das vacinas desde que os primeiros testes foram disponibilizados.^{4,5} Além disso, a soroconversão e a duração dos anticorpos circulantes em doentes convalescentes podem estar associadas à gravidade clínica.⁶ Devido ao comprometimento da resposta imunitária adaptativa causado pelos agentes imunossupressores, os receptores de transplante renal (RTR) convalescentes da COVID-19 parecem ter taxas de soroconversão mais baixas após a doença, e são mais susceptíveis à infecção grave.⁷

Posteriormente, as vacinas aprovadas contra o coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) demonstraram uma elevada imunogenicidade, seguida de uma redução inicial e significativa das infecções e mortes em países com elevadas taxas de cobertura vacinal.^{8,9} Infelizmente, os primeiros relatórios mostraram uma baixa imunogenicidade e eficácia das vacinas em doentes transplantados, independentemente da categoria da vacina, o que levou a um impacto negligenciável na incidência da doença com uma redução modesta do risco de morte.¹⁰⁻¹⁴

Mais recentemente, o mundo foi afetado pelo aparecimento da nova variante Omicron, mais contagiosa, associada a um aumento do número de novos casos.¹⁵ Em comparação com as variantes anteriores, a Omicron tem maior probabilidade de reinfectar, sugerindo um possível mecanismo de escape imunitário.¹⁶ Mesmo em doentes totalmente vacinados, a atividade dos anticorpos de neutralização parece ser mais baixa para a variante Omicron do que para as variantes anteriores; no entanto, em comparação com a variante Delta, a neutralização para a Omicron é menos afetada em doentes convalescentes e vacinados.¹⁶ Assim, a investigação da resposta imunitária a uma infecção anterior em doentes convalescentes — antes da disponibilidade da vacina — pode ser útil em doentes com maior risco de gravidade da COVID-19.

Portanto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a taxa de soroconversão após a COVID-19 entre os RTRs em comparação com pacientes não transplantados antes de ocorrer o primeiro caso da variante Delta no Brasil, anteriormente à campanha de vacinação no país. Quando este estudo foi realizado, o Brasil era um dos países mais afetados do mundo, com o segundo maior número absoluto de casos e o terceiro maior número de mortes devido à COVID-19.

MÉTODOS

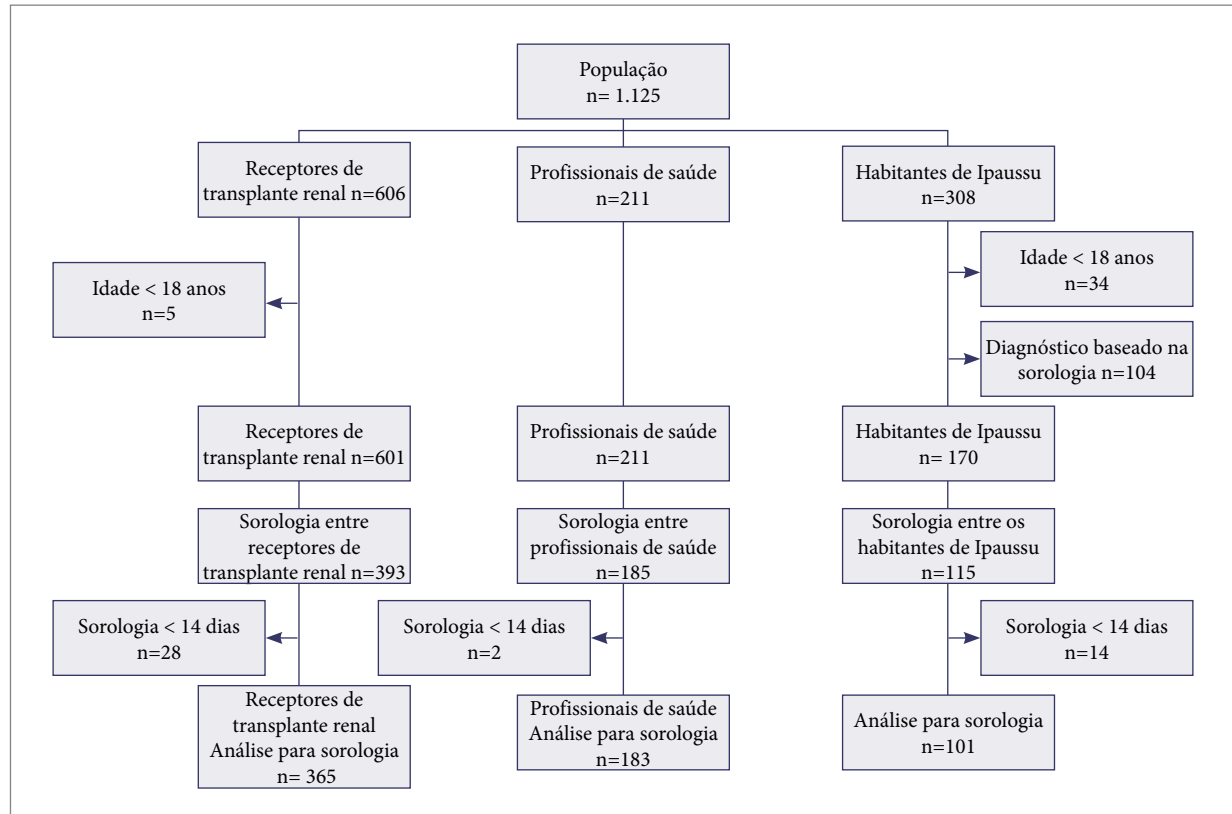
Projeto e população do estudo

Este estudo de coorte retrospectivo incluiu pacientes diagnosticados com COVID-19 de três grupos independentes: RTRs, profissionais de saúde (PSs) e habitantes (HNTs) de uma cidade do interior do estado de São Paulo, Brasil (Ipaussu). Todos os RTRs foram acompanhados no Hospital do Rim, localizado na capital de São Paulo, e todos os PSs trabalhavam nesse hospital. A cidade de Ipaussu fica a 224 milhas (360,49 km) da capital, e foi escolhida para esta análise porque o Hospital do Rim assumiu as estratégias de apoio matricial para o diagnóstico da COVID-19. O comitê de ética local aprovou o estudo (número de identificação CAAE 35321020.9.0000.8098, número de aprovação 4.417.135). O consentimento informado foi obtido ou dispensado conforme as diretrizes da Declaração de Helsinque, a legislação nacional específica e as recomendações da comissão de análise institucional local.

Os participantes elegíveis eram adultos com mais de 18 anos que tiveram COVID-19 sintomática entre 20 de março e 29 de outubro de 2020, diagnosticada por meio de um teste de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). Os diagnósticos de rastreio em pacientes assintomáticos não foram considerados, e os diagnosticados por sorologia ou detecção de antígeno viral foram excluídos. A data final de acompanhamento foi 31 de março de 2021 ou a data do óbito. Os dados sorológicos foram

recolhidos entre maio de 2020 e 15 de fevereiro de 2021. Para a análise de soroconversão, foram excluídos os doentes com os dados sorológicos recolhidos nos primeiros 14 dias após o diagnóstico de COVID-19.

A população de risco incluiu todos os pacientes transplantados tratados no Hospital do Rim (11.875 pacientes), 1.032 profissionais de saúde e todos os habitantes de Ipaussu em 2021 (estimados em 14.506 pessoas, conforme os números oficiais do governo brasileiro). Entre março e outubro de 2020, 1.125 pacientes tiveram COVID-19 em três grupos: 606 entre os RTRs, 211 entre os PSs e 308 HNTs (Fig. 1). Trinta e nove pacientes foram excluídos por terem menos de 18 anos: cinco entre os RTRs e 34 entre os HNTs. Além disso, entre os HNTs, 104 foram excluídos porque o diagnóstico não se baseou na RT-PCR. Por conseguinte, foram incluídos 982 doentes: 601 (61,2%) RTRs, 211 (21,5%) PSs e 170 (17,3%) HNTs.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 1. Disposição da população.

Dados e definições

A fonte de dados para os RTRs foram os registros médicos eletrônicos. Para os PSs, foi aplicado um questionário no momento do diagnóstico (pessoalmente ou por telessaúde) e quando eles retornaram às suas atividades regulares. Para os HNTs, também foi realizado um questionário no momento do diagnóstico e concluída quando a amostra de sangue para avaliação sorológica foi coletada.

Variáveis de interesse foram agrupadas em dados demográficos e sintomas/sinais no diagnóstico da COVID-19. O primeiro grupo incluiu idade, sexo, etnia, peso, altura, tabagismo, hipertensão, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), doença cardíaca prévia e câncer. Os seguintes sintomas foram obrigatoriamente questionados: tosse, coriza, congestão nasal, dor de garganta, dispneia, cefaleia, ageusia, anosmia, mialgia e diarreia. A febre foi considerada quando o paciente apresentou uma temperatura axilar superior a 37,8 °C. A dispneia foi definida como qualquer grau de falta de ar ou dificuldade de respirar subjetivamente relatada pelo paciente, ambas relatadas a qualquer momento durante a infecção. A hipoxemia foi considerada quando o paciente apresentou oxigenação periférica inferior a 94%.

O gerenciamento clínico foi realizado conforme a prática local do serviço de saúde em que os pacientes foram referenciados e categorizados como domiciliar ou hospitalar (enfermaria ou unidade de terapia intensiva [UTI]).

Resultados

O resultado primário foi a soroconversão após a infecção por COVID-19. O momento da coleta de dados sorológicos está detalhado nas subseções a seguir. Os desfechos secundários foram hospitalização (enfermaria ou UTI), necessidade de suporte ventilatório

(ventilação não invasiva ou mecânica) e morte atribuível à COVID-19. As indicações para hospitalização, alocação interna ou admissão na UTI e indicação de ventilação não invasiva ou mecânica foram baseadas nas práticas locais de cada centro para o qual os pacientes foram encaminhados.

Avaliação sorológica

Somente os pacientes com sorologias coletadas, pelo menos, 14 dias após a infecção foram considerados para a análise de soroconversão. Os pacientes que morreram ou sobreviveram, mas não tiveram a sorologia realizada em nenhum momento ou tiveram dados sorológicos coletados antes do 14.º dia de infecção, foram excluídos (Fig. 1)

O anticorpo anti-SARS-CoV-2 nucleocapsídeo foi avaliado por imunoenensaio de micropartículas por quimioluminescência usando o Kit Reagente 6S60 para IgG SARS-CoV-2 (ARCHITECT Systems, Abbott®). Trata-se de um imunoenensaio automatizado de duas etapas para a detecção qualitativa e quantitativa de anticorpos IgG contra o SARS-CoV-2 em soro e plasma humanos. Primeiro, a amostra do paciente, as micropartículas paramagnéticas revestidas com antígeno do SARS-CoV-2 e o diluente do ensaio foram combinados e incubados. Se presentes, os anticorpos IgG se ligam às micropartículas revestidas com antígeno do SARS-CoV-2. Segue-se um ciclo de lavagem, a mistura foi lavada e conjugados marcados com acridínio de IgG anti-humana foram adicionados para criar uma mistura de reação e incubados. Após um ciclo de lavagem, foram adicionadas as soluções pré-ativadora e ativadora. A reação quimioluminescente resultante foi medida como uma unidade relativa de luz (RLU) e expressa como um índice calculado pela razão entre o resultado da amostra e o ponto de corte do produtor.

Análise estatística

As variáveis contínuas foram resumidas como medianas e intervalos interquartis e comparadas entre os três grupos usando o teste de Kruskal-Wallis. Por outro lado, as variáveis categóricas e os resultados foram resumidos e comparados usando o teste X².

Todos os pacientes foram estratificados em dois grupos conforme a posição de soroconversão. O teste U de Mann-Whitney foi realizado entre esses grupos para comparar variáveis contínuas, enquanto as variáveis categóricas foram comparadas usando o teste X². A análise multivariável para identificar preditores independentes de soroconversão foi realizada usando modelos mistos lineares generalizados com regressão logística binária ajustada para os grupos (como interceptação aleatória): RTRs, PSs ou HNTs. As variáveis pouco associadas à soroconversão na análise univariada ($p > 0,20$), as variáveis colineares e aquelas com mais de 5% de valores ausentes não foram consideradas no modelo multivariado. A imputação de dados ausentes foi desnecessária porque qualquer variável selecionada apresentava um valor ausente. O desempenho de discriminação do modelo multivariável foi testado usando a área sob a curva característica de operação do receptor (AU-ROC). As análises estatísticas foram realizadas com o SPSS versão 26 (IBM, Armonk, NY, EUA), e a significância estatística foi definida como um valor de $p < 0,05$, com um intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

RESULTADOS

Dados demográficos e resultados clínicos estratificados por grupos

Inicialmente, foram registrados 982 pacientes: 601 RTRs, 211 PSs e 170 HNTs. Os dados demográficos são mostrados na Tabela 1. Como era de esperar, havia várias diferenças entre os grupos. Os RTRs eram mais velhos e tinham uma incidência maior de tabagismo, hipertensão, diabetes, doença cardíaca prévia e câncer. Por outro lado, os HNTs eram mais frequentemente brancos e tinham um índice de massa corporal (IMC) mais alto. Além disso, os relatos de DPOC eram mais frequentes entre os PSs. Ausência de dados foram observados apenas para peso ($n = 196$, 19,9%), altura ($n = 192$, 19,5%), IMC ($n = 201$, 20,5%) e etnia ($n = 7$, 0,7%).

Observaram-se várias diferenças nos sintomas e sinais da COVID-19 (Tabela 2). Entre os RTRs, a diarreia, a dispnéia e a hipoxemia foram os mais frequentes. Os PSs apresentaram com mais frequência sintomas respiratórios superiores, como coriza, congestão nasal, dor de garganta, febre e dor de cabeça. Por fim, a tosse e a ageusia foram mais comuns entre os HNTs. Não foram observadas diferenças na presença de anosmia.

Como era de esperar, a necessidade de cuidados de saúde avançados foi significativamente mais frequente entre os RTRs: 71,5% foram hospitalizados (vs. 3,8% entre os PSs e 57,6% entre os INH; $p < 0,001$), e 44,9% precisaram de UTI (vs. 0% entre os PS e 1,8% entre os INH; $p < 0,001$). Da mesma forma, a necessidade de ventilação não invasiva (51,7% vs. 0% vs. 15,3%; $p < 0,001$) e ventilação mecânica (32,3% vs. 0% vs. 1,8%; $p < 0,001$) foi mais frequente nos RTRs (vs. PS e INHs, respectivamente). Por fim, a taxa de fatalidade entre os RTRs foi de 28,8%, enquanto apenas 1,2% dos HNTs foram a óbito ($p < 0,001$). Não foram observadas mortes entre os PSs. Os resultados estão resumidos na Tabela 3.

Tabela 1. Dados demográficos.

Variáveis	Valores não ausentes n=982	Receptores de transplante renal n=601	Profissionais de saúde n=211	Habitantes de Ipaussu n=170	Valor de p
Idade (anos)	982	54,0 (44,0; 62,0)	37,0 (29,0; 44,0)	42,0 (31,0; 52,5)	<0,001
Sexo masculino - n (%)	982	365 (60,7)	81 (38,4)	73 (42,9)	<0,001
Etnia - n (%)	975				<0,001
Branca		391 (65,1)	129 (63,2)	147 (86,5)	
Mista		131 (21,8)	44 (21,6)	13 (7,6)	
Afro-brasileira		70 (11,6)	20 (9,8)	10 (5,9)	
Outros		9 (1,5)	11 (5,4)	-	
Peso(kg)	786	73,5 (63,0; 84,2)	75,0 (63,7; 86,0)	83,7 (70,2; 92,1)	<0,001
Altura(m)	790	1,67 (1,60; 1,73)	1,67 (1,60; 1,75)	1,63 (1,57; 1,70)	0,006
IMC (kg/m ²)	781	26,6 (23,4; 29,7)	26,3 (23,9; 29,4)	30,2 (26,3; 33,8)	<0,001
Sobrepeso - n (%)		218 (39,4)	56 (42,1)	33 (35,1)	0,57
Obesidade - n (%)		132 (23,8)	29 (21,8)	49 (52,1)	<0,001
Fumantes - n (%)	982	131 (21,8)	18 (8,5)	2 (1,2)	<0,001
Hipertensão - n (%)	982	421 (70,0)	14 (6,6)	12 (7,1)	<0,001
Diabete - n (%)	982	188 (31,3)	5 (2,4)	15 (8,8)	<0,001
DPOC - n (%)	982	11 (1,8)	12 (5,7)	2 (1,2)	0,004
Doença cardíaca - n (%)	982	59 (9,8)	6 (2,8)	5 (2,9)	<0,001
Câncer - n (%)	982	35 (5,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001

IMC: Índice de Massa Corporal; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 2. Sintomas e sinais para o diagnóstico da COVID-19.

Sintomas ou sinais	Receptores de transplante renal n=601	Profissionais de saúde n=211	Habitantes de Ipaussu n=170	Valor de p
Febre - n (%)	356 (40,8)	95 (45,0)	74 (43,5)	<0,001
Tosse - n (%)	349 (58,1)	115 (54,5)	118 (69,4)	0,008
Coriza - n (%)	122 (20,3)	123 (58,3)	39 (22,9)	<0,001
Congestão nasal - n (%)	101 (16,8)	122 (57,8)	10 (5,9)	<0,001
Dor de garganta - n (%)	53 (8,8)	87 (41,2)	60 (35,3)	<0,001
Mialgia - n (%)	292 (48,6)	133 (63,0)	88 (51,8)	0,001
Diarreia - n (%)	199 (33,1)	30 (14,2)	42 (24,7)	<0,001
Dor de cabeça - n (%)	150 (25,0)	144 (68,2)	73 (42,9)	<0,001
Ageusia - n (%)	3 (0,5)	59 (28,0)	51 (30,0)	<0,001
Anosmia - n (%)	192 (32,3)	68 (32,2)	53 (31,2)	0,96
Dispneia - n (%)	304 (50,6)	36 (17,1)	42 (28,6)	<0,001
Hipoxemia - n (%)*	187 (31,1)	2 (0,9)	0 (0,0)	0,004

*Valores ausentes: 23; para todas as outras variáveis, não houve um valor único. Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 3. Resultados clínicos estratificados pelos três grupos não pareados.

Resultados*	Receptores de transplante renal n=601	Profissionais de saúde n=211	Habitantes de Ipaussu n=170	Valor de p
Atendimento domiciliar - n (%)	167 (27,8)	203 (96,2)	72 (42,4)	<0,001
Enfermaria no hospital - n (%)	430 (71,5)	8 (3,8)	98 (57,6)	<0,001
Unidade de terapia intensiva - n (%)	270 (44,9)	0 (0,0)	3 (1,8)	<0,001
Ventilação não invasiva - n (%)	311 (51,7)	0 (0,0)	26 (15,3)	<0,001
Ventilação mecânica - n (%)	194 (32,3)	0 (0,0)	3 (1,8)	<0,001
Óbito - n (%)	173 (28,8)	0 (0,0)	2 (1,2)	<0,001

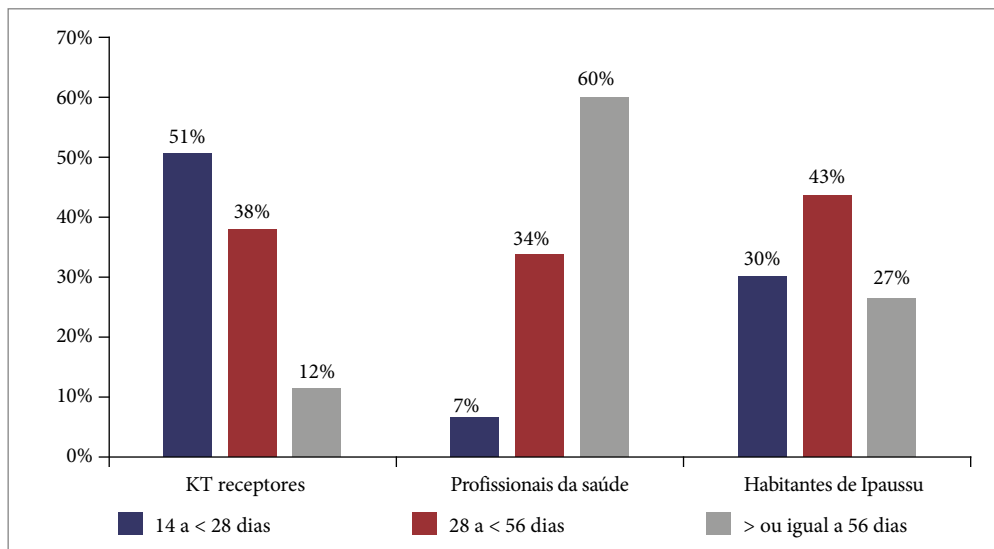
*Não há valores ausentes. Fonte: Elaborado pelos autores.

Avaliação dos dados sorológicos da COVID-19 em pacientes convalescentes

O soro foi coletado de 649 (66,1%) pacientes, pelo menos, 14 dias após a infecção: 365 (60,7%) RTRs, 183 (86,7%) PSs e 101 (59,4%) HNTs. O tempo médio para a coleta de amostras de sangue foi diferente nas três populações, sendo significativamente mais cedo entre os RTRs: 28,0 (22,0; 42,0) dias em relação a 45,0 (24,0; 63,0) dias entre os INHs e 67,0 (42,0; 108,0) dias entre os PSs, $p < 0,001$. A Figura 2 mostra a frequência da coleta de amostras em três períodos diferentes estratificados por população (14 a < 28 dias, 28 dias < 56 dias e ≥ 56 dias). Os dados sorológicos da maioria dos RTRs (51%) foram coletados no primeiro período,

enquanto os dados de 60% dos PSs foram coletados no terceiro período. Para HNTs, a distribuição da coleta foi mais homogênea em todos os três períodos.

Não houve diferenças nas taxas de soroconversão entre os grupos: 76,2% (n=278) em RTRs, 74,9% (n=137) em PSs e 82,2% (n=83) em HNTs, p=0,35. Conforme os grupos, foi observada uma diferença pequena, mas, estatisticamente significativa, no índice de IgG anti-SARS-CoV-2. O maior índice de IgG anti-SARS-CoV-2 foi observado entre os HNTs, 5,8 (4,1; 7,5) RLU, em comparação com 5,4 (3,8; 6,7) nos RTRs e 4,4 (3,4; 6,6) nos PSs (Tabela 4).



Fonte: Elaborado pelos autores.

Figura 2. Frequência da coleta de amostras em três períodos diferentes.

Tabela 4. Prevalência e título de soroconversão.

Resultado	Receptores de transplante renal n=601	Profissionais de saúde n=211	Habitantes de Ipaussu n=170	Valor de p
Sorologia* - n (%)	365 (60,7)	183 (86,7)	101 (59,4)	<0,001
Positivo - n (%)	278 (76,2)	137 (74,9)	83 (82,2)	0,35
Tempo entre a infecção e a coleta da sorologia (dias)	28,0 (22,0; 42,0)	67,0 (42,0; 108,0)	45,0 (24,0; 63,0)	<0,001
Título (unidade relativa de luz)	5,4 (3,8; 6,7)	4,4 (3,4; 6,6)	5,8 (4,1; 7,5)	0,009

*Incluindo apenas as sorologias avaliadas 14 dias após o diagnóstico. Fonte: Elaborado pelos autores.

Probabilidade de soroconversão após a infecção por COVID-19

Entre os sobreviventes, 498 (76,7%) foram positivos para IgG anti-SARS-CoV-2 após a recuperação da infecção. A análise univariada comparou os pacientes com sorologia positiva e negativa (Tabela 5). O IMC (27,2 vs. 22,9 kg/m², p=0,006), a frequência de febre (60,0 vs. 45,0%, p=0,001), a tosse (63,3 vs. 48,3%, p=0,001) e a necessidade de ventilação não invasiva (25,9 vs. 14,6%, p=0,004) foram maiores nos pacientes com sorologia positiva. Em contrapartida, o tempo para a coleta da sorologia foi menor (35,0 vs. 51,0 dias, p<0,001).

As variáveis com um valor de p <0,20 na análise anterior foram consideradas para a modelagem multivariável: idade, sexo, tabagismo, febre, tosse, dor de garganta, dor de cabeça, hipoxemia, gravidade e tempo entre o diagnóstico da infecção e a sorologia. A gravidade foi definida como assistência ventilatória, considerando estratégias invasivas e não invasivas. O IMC foi excluído da modelagem devido à falta de valores superiores a 5% (n=101; 15,6%). Apesar do baixo número de pacientes ausentes (n=23; 3,5%), a hipoxemia foi excluída devido à colinearidade com a gravidade.

A análise multivariada ajustada para grupos é apresentada na Tabela 6. A probabilidade de soroconversão foi aumentada em 63% se houvesse febre (razão de chances ajustada [aOR]=1,637; 95% IC =1,093-2,452; p=0,017), e em 78% se houvesse tosse (aOR=1,785; 95% IC =1,192-2,673; p=0,005) durante a infecção. Embora a necessidade de assistência ventilatória tenha sido associada a uma probabilidade 98% maior de soroconversão (aOR=1,981; 95% IC=1,131-3,469; p=0,017), um tempo maior entre a infecção e a coleta de sorologia foi associado a uma probabilidade menor: cada dia reduziu as chances em 1,4% (aOR= 0,986; 95% IC =0,982-0,990; p<0,001). Por fim, o modelo multivariável obteve um AU-ROC de 0,739 (95% IC =0,684-0,776).

Tabela 5. Análise univariável para soroconversão estratificada por pacientes soropositivos e soronegativos.

Variáveis	Valores não ausentes n=649	Positivo n=498 76.7%	Negativo n=151 23.3%	Valor de p
Demográfico				
Idade (anos)	649	45,0 (37,0; 56,0)	44,0 (34,9; 54,0)	0,12
Sexo masculino - n (%)	649	261 (52,4)	66 (43,7)	0,06
Etnia - n (%)	643	-	-	0,80
<i>Branca</i>		326 (66,1)	105 (70,0)	
<i>Mista</i>		102 (20,7)	29 (19,3)	
<i>Afro-brasileira</i>		55 (11,2)	14 (9,3)	
<i>Outros</i>		10 (2,0)	2 (1,3)	
Peso(kg)	553	75,1 (65,0; 88,0)	71,3 (60,0; 84,0)	0,004
Altura(m)	553	1,66 (1,60; 1,73)	1,65 (1,58; 1,72)	0,135
IMC (kg/m ²)	548	27,2 (24,2; 30,8)	25,7 (22,9; 29,6)	0,006
<i>Sobrepeso - n (%)</i>		167 (39,7)	47 (37,0)	0,59
<i>Obesidade - n (%)</i>		125 (29,7)	27 (21,3)	0,06
Fumantes - n (%)	649	59 (11,8)	25 (16,6)	0,13
Hipertensão - n (%)	649	216 (43,4)	57 (37,7)	0,22
Diabete - n (%)	649	98 (19,7)	26 (17,2)	0,50
DPOC - n (%)	649	12 (2,4)	5 (3,3)	0,54
Doença cardíaca - n (%)	649	28 (5,6)	7 (4,6)	0,64
Câncer - n (%)	649	14 (2,8)	3 (2,0)	0,58
Sintomas e sinais				
Febre - n (%)	649	299 (60,0)	68 (45,0)	0,001
Tosse - n (%)	649	315 (63,3)	73 (48,3)	0,001
Coriza - n (%)	649	154 (30,9)	57 (37,7)	0,12
Congestão nasal - n (%)	649	126 (25,3)	48 (31,8)	0,11
Dor de garganta - n (%)	649	104 (20,9)	40 (26,5)	0,15
Mialgia - n (%)	649	278 (55,8)	89 (58,9)	0,50
Diarreia - n (%)	649	143 (28,7)	41 (27,2)	0,71
Dor de cabeça - n (%)	649	200 (40,2)	71 (47,0)	0,13
Ageusia - n (%)	649	65 (13,1)	18 (11,9)	0,71
Anosmia - n (%)	649	177 (35,5)	60 (39,7)	0,35
Dispneia - n (%)	626	155 (32,4)	45 (30,6)	0,69
Hipoxemia - n (%)*	626	72 (15,0)	14 (9,5)	0,09
Resultados				
Atendimento domiciliar - n (%)	649	264 (53,0)	94 (62,3)	0,05
Enfermaria - n (%)	649	233 (46,8)	57 (37,7)	0,05
Unidade de terapia intensiva - n (%)	649	66 (13,3)	14 (9,3)	0,19
Ventilação não invasiva - n (%)	649	129 (25,9)	22 (14,6)	0,004
Ventilação mecânica - n (%)	649	21 (4,2)	2 (1,3)	0,07
Sorologia				
Tempo entre a infecção e a coleta da sorologia (dias)	649	35,0 (24,0; 59,0)	51,0 (25,0; 112,0)	<0,001

Os pacientes cuja sorologia foi coletada em até 14 dias após o diagnóstico de COVID-19 foram excluídos. IMC: Índice de Massa Corporal; DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Fonte: Elaborado pelos autores.

Tabela 6. Modelo ajustado por grupo univariável e multivariável para probabilidade de soroconversão.

Variáveis	Univariável			Multivariável ajustado		
	OR	95% IC	P	aOR	95% IC	Valor de p
Idade (cada ano)	1,012	0,998; 1,026	0,108	1,005	0,988; 1,023	0,552
Sexo masculino	1,418	0,983; 2,046	0,062	1,331	0,885; 2,001	0,169
Tabagismo	0,667	0,408; 1,126	0,133	0,602	0,341; 1,062	0,080
Dor de cabeça	0,756	0,524; 1,091	0,135	0,821	0,532; 1,267	0,372
Dor de garganta	0,732	0,481; 1,116	0,147	0,790	0,474; 1,317	0,366
Febre	1,834	1,270; 2,648	0,001	1,637	1,093; 2,452	0,017
Tosse	1,839	1,274; 2,656	0,001	1,785	1,192; 2,673	0,005
Suporte Ventilatório	1,966	1,208; 3,199	0,007	1,981	1,131; 3,469	0,017
Tempo entre a infecção e a coleta de sorologia (por dia)	0,989	0,985; 0,992	<0,001	0,986	0,982; 0,990	<0,001

Ajustado para um grupo de pacientes: receptores de transplante renal, profissionais de saúde ou habitantes de Ipaussu. A área sob a curva característica de operação do receptor para a previsão de sorologia positiva foi de 0,730 (IC 95% 0,684-0,776). OR: Razão de chances; IC: Intervalo de confiança; aOR: Razão de chances ajustada. Fonte: Elaborado pelos autores.

DISCUSSÃO

Nosso estudo observou taxas de soroconversão semelhantes após a recuperação da infecção por SARS-CoV-2 entre pacientes transplantados e não transplantados. Portanto, nossa expectativa era de que a taxa de soroconversão fosse menor entre os RTRs devido à deficiência imunológica adaptativa causada pelo uso crônico de agentes imunossupressores. Para testar a hipótese principal, comparamos a taxa de soroconversão entre os RTRs com duas populações independentes e não pareadas: profissionais de saúde que trabalhavam no mesmo hospital em que os RTRs foram tratados; e a população em geral que vivia em uma pequena cidade do nosso estado. Como era de esperar, os grupos diferiram em dados demográficos e sintomas e sinais atribuíveis à COVID-19. Notavelmente, a dispneia e a hipoxemia foram significativamente mais frequentes entre os RTRs e, conseqüentemente, tiveram resultados clínicos piores. Além disso, até a última observação longitudinal, nenhum dos PSs havia falecido. Por fim, observamos que a probabilidade de soroconversão parecia estar relacionada à gravidade da COVID-19.

Nos primeiros estudos, a incidência de IgG contra a proteína do nucleocapsídeo do SARS-CoV-2 variou entre 80% e 100% dentro de duas ou três semanas após a infecção.¹⁷⁻²⁰, no entanto, para os receptores de transplante de órgãos sólidos, os relatórios baseados na resposta da proteína do nucleocapsídeo encontraram uma taxa de soroconversão de 50% em uma mediana de sete semanas após o diagnóstico confirmado da COVID-19.²¹ Alguns fatores foram atribuídos a essas discrepâncias de soroconversão. Por exemplo, o curto período entre o transplante e o diagnóstico de COVID-19 está menos associado à probabilidade de soroconversão.²¹ No entanto, pacientes com um relato recente de tratamento de rejeição aguda ou sob um regime imunossupressor de manutenção. Com base em mais de dois agentes também têm menor probabilidade de produzir uma resposta humoral específica contra o SARS-CoV-2.²¹ Outros fatores tradicionais relacionados a uma resposta humoral limitada a infecções virais incluem indução imunológica com drogas que destroem as células T, um número cumulativo de comorbidades e função renal basal ruim.²² Esses dados sugerem indiretamente um impacto do estado de imunodepressão na resposta adaptativa à COVID-19 entre esses pacientes.

Por outro lado, a taxa de soroconversão em RTRs é mais próxima daquela em não-RTRs quando a resposta sorológica específica do vírus é avaliada no início da fase aguda da infecção. Em um estudo que incluiu pacientes hospitalizados devido à COVID-19, a resposta de IgG do SARS-CoV-2 foi observada em 77% dos RTRs 14 dias após o diagnóstico, e os títulos foram comparáveis aos dos controles imunocompetentes.⁷ O mesmo foi observado para respostas específicas de células T.⁷ Em um estudo retrospectivo que incluiu 3.192 pacientes com COVID-19 realizado em três centros em Wuhan, a doença crítica foi um fator de risco para positividade viral mais longa, variando de 24 a 18 dias entre pacientes críticos e não críticos, respectivamente, e um conseqüente aumento da taxa de soroconversão da primeira (44,6%) para a quarta semana (93,3% vs. 81,5%) em pacientes não críticos.²³ Em outro estudo, os títulos de IgM, IgG e IgA, pela interação do domínio RDB (*receptor binding domain spike protein*, RDB) foram mais altos em pacientes hospitalizados do que naqueles que não precisaram de hospitalização, nos quais foi observado um declínio mais rápido dos títulos.⁶ Em nosso estudo, observamos uma taxa de soroconversão semelhante entre os grupos, mas os RTRs tinham mais critérios de gravidade. Encontramos uma probabilidade duas vezes maior de soroconversão se fosse necessário suporte ventilatório, um marcador clínico de síndrome respiratória aguda grave. Assim, a gravidade da COVID-19 parece estar associada à probabilidade de respostas humorais e celulares, mesmo em pacientes imunossuprimidos.

Como era de esperar, encontramos discrepâncias entre os grupos com relação à apresentação clínica e aos resultados da COVID-19. Os sintomas respiratórios foram predominantes, seguidos de febre e outros sintomas sistêmicos nos três grupos, mas houve uma frequência maior de dispneia e hipoxemia nos RTRs. Ao contrário de outras doenças causadas por vírus respiratórios, uma característica peculiar da COVID-19 é o espectro de apresentações clínicas com vários sintomas sistêmicos, apesar da predominância da síndrome respiratória.^{1,24} O mesmo é observado nos RTRs, com 40-70% apresentando tosse, dispneia e febre,²⁵⁻²⁷ e a síndrome respiratória aguda grave é a principal causa de hospitalização.²⁸ Para os RTRs, os sintomas gastrointestinais são persistentes, principalmente diarreia, conforme confirmado em nossa coorte.²⁵ Embora a síndrome respiratória seja um indicador de gravidade, demonstramos anteriormente que a diarreia é um indicador de hospitalização entre os RTRs.²⁷ A presença de vírus replicantes nas fezes de pacientes com COVID-19 foi relatada, embora o efeito direto do vírus no tecido intestinal não tenha sido bem definido.^{29,30} O uso de medicamentos imunossupressores, como o micofenolato, é comumente associado à diarreia, e a coinfeção por parasitas intestinais ou citomegalovírus pode explicar a alta frequência de diarreia entre os RTRs.³¹⁻³³

Nosso estudo foi realizado antes da campanha de imunização no Brasil. Embora uma redução substancial nos casos e mortes tenha ocorrido após a vacinação na população em geral, ela foi modesta entre os RTRs. Recentemente, dados do registro nacional do Reino Unido, envolvendo 39.260 RTRs, demonstraram que a vacinação não reduziu a infecção por SARS-CoV-2 nesses pacientes, e que o risco de morte foi reduzido em 31% quatro semanas após a segunda dose de ChAdOx1-S, embora não tenha sido reduzido após duas doses de BNT162b2.¹¹ Em um ensaio clínico de fase IV, avaliamos a eficácia de uma vacina viral inativada em 3.371 RTRs.¹⁴ Apesar de diminuir o número de casos de 64/1.000 pessoas em risco (antes da vacinação) para 42/1.000 pessoas em risco (após a vacinação), não observamos nenhum impacto nas taxas de letalidade. Por outro lado, estudos recentes descobriram que os não RTRs com imunidade pré-existente derivada da infecção têm um título de anticorpos e células B

de memória significativamente aumentados em curto prazo após uma dose de vacina.^{34,35} Os dados sobre a resposta da vacina em RTRs recuperados da COVID-19 são desconhecidos; no entanto, as evidências da população em geral destacam a possibilidade de uma melhor resposta imunológica para os pacientes recuperados.

Por fim, nosso estudo tem várias limitações, algumas relacionadas ao projeto retrospectivo e observacional; portanto, o possível viés de seleção deve ser cuidadosamente considerado. Além disso, comparamos três grupos não pareados. Embora a decisão de não emparelhar os indivíduos tenha imposto várias diferenças em relação às características demográficas, nosso objetivo foi descrever as principais diferenças entre esses grupos, destacando as diferenças entre RTRs e não RTRs. Além disso, ajustamos o modelo multivariável para os grupos a fim de reduzir o impacto desses desequilíbrios no resultado primário entre as populações. Ademais, o estudo foi conduzido durante o início da pandemia e antes da vacinação dos RTRs em nosso país. Por último, embora a sorologia tenha sido realizada no mesmo laboratório para todos os pacientes, o método padrão para sorologia foi baseado em anticorpos contra as proteínas do nucleocápsido, menos sensíveis do que a proteína RBD Spike.

Concluindo, observamos que os RTRs apresentaram um espectro clínico diferente das duas populações não pareadas de RTRs durante a pandemia antes da imunização. Em contraste com a hipótese primária, a taxa de soroconversão foi semelhante entre os RTRs e os não RTRs, e as variáveis relacionadas à infecção mais grave foram associadas à probabilidade de soroconversão, independentemente do transplante.

CONFLITO DE INTERESSE

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substantivas para o estudo: Garcia RM, Gomes VLT, Foresto RD, Nakamura MR, Jesus MAT, Lucena EF, Rissoni RP, Cristelli MP, Silva Junior HT, Requião-Moura L, Pestana JM; **Concepção e projeto:** Foresto RD, Nakamura MR, Jesus MAT, Lucena EF, Rissoni RP, Cristelli MP, Silva Junior HT, Requião-Moura L, Pestana JM; **Análise e interpretação dos dados:** Foresto RD, Cristelli MP, Silva Junior HT, Requião-Moura L, Pestana JM; **Redação do artigo:** Garcia RM, Gomes VLT, Foresto RD; **Revisão crítica:** Foresto RD, Requião-Moura L; **Aprovação Final:** Garcia RM, Gomes VLT, Foresto RD, Nakamura MR, Jesus MAT, Lucena EF, Rissoni RP, Cristelli MP, Silva Junior HT, Requião-Moura L, Pestana JM.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Dados serão disponibilizados após solicitação.

FINANCIAMENTO

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

<https://doi.org/10.13039/501100001807>

Grant No: 2021/13680-6

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a todos profissionais envolvidos no cuidado com os pacientes com COVID-19 durante a pandemia.

REFERÊNCIAS

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
2. Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, Lee KH, Effenberger M, Shin JI. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;98:180-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.06.052>
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>

4. Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;398(10318):2258-76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02717-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02717-3)
5. Ong DSY, Fragkou PC, Schweitzer VA, Chemaly RF, Moschopoulos CD, Skevaki C, et al. How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(7):981-6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.001>
6. Röltgen K, Powell AE, Wirz OF, Stevens BA, Hogan CA, Najeeb J, et al. Defining the features and duration of antibody responses to SARS-CoV-2 infection associated with disease severity and outcome. *Sci Immunol*. 2020;5(54):eabe0240. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe0240>
7. Favà A, Donadeu L, Sabé N, Pernin V, González-Costello J, Lladó L, et al. SARS-CoV-2-specific serological and functional T cell immune responses during acute and early COVID-19 convalescence in solid organ transplant patients. *Am J Transplant*. 2021;21(8):2749-61. <https://doi.org/10.1111/ajt.16570>
8. Jara A, Undurraga EA, Gonzalez C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med*. 2021;385(10):875-84.
9. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2021;398(10309):1407-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8)
10. Bertrand D, Hamzaoui M, Lemée V, Lamulle J, Laurent C, Etienne I, et al. Antibody and T-cell response to a third dose of SARS-CoV-2 mRNA BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2021;100(6):1337-40. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.09.014>
11. Callaghan CJ, Mumford L, Curtis RMK, Williams SV, Whitaker H, Andrews N, et al. Real-world Effectiveness of the Pfizer-BioNTech BNT162b2 and Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S Vaccines Against SARS-CoV-2 in Solid Organ and Islet Transplant Recipients. *Transplantation*. 2022;106(3):436-46. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004059>
12. Cucchiari D, Egri N, Bodro M, Herrera S, Del Risco-Zevallos J, Casals-Urquiza J, et al. Cellular and humoral response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021;21(8):2727-39. <https://doi.org/10.1111/ajt.16701>
13. Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, Ben-Yehoyada M, Shashar M, et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant*. 2021;21(8):2719-26. <https://doi.org/10.1111/ajt.16615>
14. Medina-Pestana J, Covas DT, Viana LA, Dreige YC, Nakamura MR, Lucena EF, et al. Inactivated Whole-virus Vaccine Triggers Low Response Against SARS-CoV-2 Infection Among Renal Transplant Patients: Prospective Phase 4 Study Results. *Transplantation*. 2021;106(4):853-61. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004036>
15. Torjesen I. Covid-19: Omicron may be more transmissible than other variants and partly resistant to existing vaccines, scientists fear. *BMJ*. 2021;375:n2943. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2943>
16. Rossler A, Riepler L, Bante D, von Laer D, Kimpel J. SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization in Serum from Vaccinated and Convalescent Persons. *N Engl J Med*. 2022;386(7):698-700. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2119236>
17. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;6:CD013652. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013652>
18. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):778-85. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
19. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020;26(8):1200-4. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0965-6>
20. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2027-34. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa344>
21. Burack D, Pereira MR, Tsapepas DS, Harren P, Farr MA, Arcasoy S, et al. Prevalence and predictors of SARS-CoV-2 antibodies among solid organ transplant recipients with confirmed infection. *Am J Transplant*. 2021;21(6):2254-61. <https://doi.org/10.1111/ajt.16541>
22. Ma BM, Yap DYH, Yip TPS, Hung IFN, Tang SCW, Chan TM. Vaccination in patients with chronic kidney disease-Review of current recommendations and recent advances. *Nephrology*. 2021;26(1):5-11. <https://doi.org/10.1111/nej.13741>
23. Fu Y, Li Y, Guo E, He L, Liu J, Yang B, et al. Dynamics and Correlation Among Viral Positivity, Seroconversion, and Disease Severity in COVID-19: A Retrospective Study. *Ann Intern Med*. 2021;174(4):453-61. <https://doi.org/10.7326/M20-3337>
24. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
25. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2475-7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117>

26. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, Perez-Saez MJ, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant*. 2020;20(11):3140-8. <https://doi.org/10.1111/ajt.16185>
27. Requião-Moura LR, Sandes-Freitas TV, Viana LA, Cristelli MP, Andrade LGM, Garcia VD, et al. High mortality among kidney transplant recipients diagnosed with coronavirus disease 2019: Results from the Brazilian multicenter cohort study. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254822>
28. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):506-17. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2)
29. Chen Y, Chen L, Deng Q, Zhang G, Wu K, Ni L, et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(7):833-40. <https://doi.org/10.1002/jmv.25825>
30. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-4. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
31. Marchese V, Crosato V, Gulletta M, Castelnuovo F, Cristini G, Matteelli A, et al. Strongyloides infection manifested during immunosuppressive therapy for SARS-CoV-2 pneumonia. *Infection*. 2021;49(3):539-42. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01522-4>
32. Molaei H, Khedmat L, Nemati E, Rostami Z, Saadat SH. Iranian kidney transplant recipients with COVID-19 infection: Clinical outcomes and cytomegalovirus coinfection. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(1):e13455. <https://doi.org/10.1111/tid.13455>
33. von Moos S, Cippa PE, Wüthrich RP, Mueller TF. Intestinal infection at onset of mycophenolic acid-associated chronic diarrhea in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2016;18(5):721-9. <https://doi.org/10.1111/tid.12590>
34. Gobbi F, Buonfrate D, Moro L, Rodari P, Piubelli C, Caldrelli S, et al. Antibody Response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Subjects with Prior SARS-CoV-2 Infection. *Viruses*. 2021;13(3):422. <https://doi.org/10.3390/v13030422>
35. Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, Mathew D, Pattekar A, Kuthuru O, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naive and recovered individuals following mRNA vaccination. *Sci Immunol*. 2021;6(58):eabi6950. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abi6950>