

Infecção por SARS-CoV-2 em receptores de transplante renal: impacto clínico e *outcomes* - uma experiência de centro único

SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients: clinical impact and outcomes – a single center experience

Autores

Afonso Santos¹ 
 Luís Leite de Sousa²
 Rita Calça² 
 Anna Lima¹ 
 Célia Nascimento²
 Cristina Jorge²
 Teresa Adragão² 
 Margarida Bruges²
 Susana Peres³
 André Weigert² 

¹Hospital Professor Fernando da Fonseca, Departamento de Nefrologia, Amadora, Portugal.

²Hospital de Santa Cruz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Departamento de Nefrologia, Lisboa, Portugal.

³Hospital Egas Moniz, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Departamento de Doenças Infecciosas, Lisboa, Portugal.

Data de submissão: 28/06/2021.

Data de aprovação: 22/09/2021.

Publicado em: 19/11/2021.

Correspondência para:

Afonso Santos.
 E-mail: afonso.sepulveda@hotmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0164>

RESUMO

Introdução: Receptores de transplante renal são um subgrupo de doentes com maior risco de apresentar formas críticas de infecção por Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) e piores *outcomes* devido ao tratamento imunossupressor. Aqui, apresentamos dados de uma coorte de um único centro de receptores de transplante renal com infecção por SARS-CoV-2. **Métodos:** Num estudo prospectivo, características basais, características clínicas, adaptação da terapêutica antiviral e de imunossupressão foram comparados entre doentes seguidos em ambulatório e doentes hospitalizados durante um período de um ano. **Resultados:** Foram analisados setenta e sete receptores de transplante renal, incluindo doentes de ambulatório e hospitalizados, com idade média de 57,7 (IIQ 49,7-64,9) anos. Vinte e oito (36,4%) foram tratados em ambulatório enquanto 49 (63,6%) doentes necessitaram de internação hospitalar. Entre os doentes hospitalizados, 18,4% foram admitidos na UTI, 49% apresentaram LRA, e 20,4% morreram. Foram realizados ajustes de imunossupressão em 95,9% dos pacientes hospitalizados, com dose de antimetabólitos ajustada em 83,7%, inibidores de mTOR em 14,3%, inibidores de calcineurina em 12,2%, e terapia com corticosteroides em 81,6%. **Conclusão:** Entre os pacientes hospitalizados, a otimização da terapêutica imunossupressora incluiu redução ou retirada de antimetabólito e aumento da dose de corticosteroides. A LRA ocorreu em quase metade dos pacientes e a mortalidade em pacientes hospitalizados atingiu 20%, refletindo uma maior gravidade da doença em relação à população em geral.

Descritores: Transplante de Rim; COVID-19; Antivirais.

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplant recipients are a subgroup of patients at higher risk of critical forms of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection and poor outcomes due to immunosuppression treatment. Herein, we present data from a single center cohort of kidney transplant recipients with SARS-CoV-2 infection. **Methods:** In a prospective study, baseline characteristics, clinical features, antiviral and immunosuppression management were compared between outpatients and hospitalized patients, during a one-year period. **Results:** Seventy-seven kidney transplant recipients were analyzed, including outpatients and hospitalized patients, with a median age of 57.7 (IQR 49.7–64.9) years. Twenty-eight (36.4%) were managed as outpatients, while 49 (63.6%) patients required hospital admission. Among hospitalized patients, 18.4% were admitted in ICU, 49% had AKI, and 20.4% died. Immunosuppression adjustments were performed in 95.9% of hospitalized patients, with dose of anti-metabolites adjusted in 83.7%, mTOR inhibitors in 14.3%, calcineurin inhibitors in 12.2%, and corticosteroid therapy in 81.6%. **Conclusion:** Among hospitalized patients, immunosuppression management included reduction or withdrawal of anti-metabolite and increase of corticosteroid dose. AKI occurred in almost half of patients and mortality in hospitalized patients reached 20%, reflecting greater disease severity than the general population.

Keywords: Kidney Transplantation; COVID-19; Antivirals.



INTRODUÇÃO

A infecção por SARS-CoV-2 e a doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) disseminaram-se entre a população global desde Março de 2020, e muitos relatos de seu impacto clínico têm sido publicados desde então. Além disso, tem havido um interesse clínico crescente pelas suas consequências, em termos de apresentação, gravidade e manejo da doença em certos subgrupos de pacientes, tais como os receptores de transplante.

A este respeito, muitos países e sociedades de transplante publicaram suas próprias recomendações no início de 2020, e posteriormente, surgiram diretrizes e documentos de consenso^{1,2}. No entanto, o impacto clínico exato da infecção por SARS-CoV-2 em receptores de transplante renal ainda é desconhecido e continua sendo um assunto de interesse. A pandemia continua a evoluir e até abril de 2021 mais de 127 milhões de pessoas tinham sido infectadas e quase 3 milhões morreram devido à COVID-19, de acordo com dados do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC, por sua sigla em inglês)³.

Os receptores de transplante de órgãos sólidos foram descritos como particularmente sujeitos a risco de desenvolver COVID-19 grave, e vários relatos da Itália, Espanha, França e Estados Unidos mostraram taxas de mortalidade variando de 25 a 28% dos pacientes infectados⁴⁻⁷. Em Portugal, como em muitos outros países do mundo, a pandemia teve um grande impacto sobre o sistema nacional de saúde e resultou em elevadas taxas de mortalidade. Este impacto também foi visto entre os receptores de transplante renal.

O objetivo do nosso relato foi apresentar o impacto clínico da COVID-19 numa coorte de receptores de transplante renal acompanhados num único centro de transplante em Lisboa. Apresentamos as principais características clínicas de pacientes diagnosticados com a infecção por SARS-CoV-2.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte prospectivo e observacional de centro único. Todos os receptores de transplante renal acompanhados no Centro de Transplante Renal (CTR) do Hospital de Santa Cruz, em Lisboa, foram considerados para inclusão no estudo. Incluímos aqueles diagnosticados com infecção por SARS-CoV-2 através de um swab naso- e/ou orofaríngeo e teste de reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) entre 1º de Março de 2020 e 28 de Fevereiro de 2021.

Os registros clínicos foram revisados manualmente para dados demográficos, alterações de imunossupressão e achados laboratoriais. A lesão renal aguda (LRA) foi classificada de acordo com os critérios do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO).

A análise descritiva foi realizada utilizando o software IBM® SPSS Statistics para Windows, versão 22. As variáveis categóricas são apresentadas como distribuições de frequência ou porcentagens. As variáveis contínuas são apresentadas como mediana e intervalo interquartil (IIQ) [25º-75º percentil (P25 a P75)]. Devido ao pequeno tamanho da amostra, foram utilizados testes não paramétricos. Para variáveis contínuas, a comparação de medianas foi realizada pelo teste de Wilcoxon-Mann-Whitney para amostras repetidas. Para todas as comparações e correlações, foi considerado significativo um valor de probabilidade <0,05.

O estudo teve a aprovação do Comitê de Ética da instituição.

RESULTADOS

Dos aproximadamente 950 receptores de transplante renal seguidos neste centro, em 2020, 77 pacientes foram diagnosticados com infecção por SARS-CoV-2 entre Março de 2020 e Fevereiro de 2021. Destes, 28 (36,4%) foram tratados como pacientes ambulatoriais, enquanto 49 (63,6%) foram hospitalizados em algum momento da doença.

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

No momento do diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2, a idade média dos pacientes foi de 57,7 (IIQ 49,7 - 64,9) anos. A maioria dos pacientes (53,2%) era do sexo masculino, 85,7% caucasianos, e 14,3% de raça negra (Tabela 1).

A hipertensão foi a comorbilidade mais comum, afetando 87% dos pacientes, seguida por dislipidemia (39%), diabetes (28,6%), excesso de peso (35,1%), obesidade (13%), e 15,6% apresentavam doença cardiovascular já diagnosticada.

O tempo médio para o diagnóstico de COVID-19 após o transplante foi de 9,3 anos (IIQ 3,8-12,3), e 10,4% (n=8) dos pacientes haviam sido transplantados nos seis meses anteriores. A maioria dos pacientes incluídos nesta análise tinha sido submetida a um transplante renal de doador cadáver (87%).

TABELA 1 DADOS DEMOGRÁFICOS BASAIS, COMORBILIDADES E MORTALIDADE DE PACIENTES DE DOENTES TRANSPLANTADOS RENAI SEGUIDOS EM AMBULATÓRIO E HOSPITALIZADOS COM COVID-19

	Total (n=77)	Pacientes Ambulatoriais (n=28)	Pacientes Hospitalizados (n=49)	Valor de p
Idade (anos)	57,7 (IIQ 49,7 – 64,9)	53,9	58,3	0,812
Homem (%)	53,2 (n=41)	53,6 (n=15)	53,1 (n=26)	0,966
Raça negra (%)	14,3 (n=11)	17,9 (n=5)	12,2 (n=6)	0,498
Comorbilidades (%)				
Hipertensão	87 (n=67)	85,7 (n=24)	87,8 (n=43)	0,798
<i>Diabetes mellitus</i>	28,6 (n=22)	7,1 (n=2)	40,8 (n=20)	0,002
Dislipidemia	39 (n=30)	25 (n=7)	46,9 (n=23)	0,058
Doença cardiovascular	15,6 (n=12)	7,1 (n=2)	20,4 (n=10)	0,123
Excesso de peso	35,1 (n=27)	28,6 (n=8)	36,7 (n=18)	0,466
Obesidade	13 (n=10)	7,1 (n=2)	18,4 (n=9)	0,176
IMC \geq 25 kg/m ²	48,1 (n=37)	35,7 (n=10)	55,1 (n=27)	0,101
Tempo desde o transplante até o diagnóstico de COVID-19 (anos)	9,3 (IIQ 3,8 – 12,3)	9,7 (IIQ 5,5-14,2)	7,0 (IIQ 2,8-12,1)	0,234
Dador cadáver (%)	87 (n=67)	85,7 (n=24)	87,7 (n=43)	0,798
Mortalidade (%)	13 (n=10)	0% (n=0)	20,4 (n=10)	0,010

IMC: Índice de massa corporal.

OUTCOMES CLÍNICOS

Dos pacientes hospitalizados (n=49), 18,4% foram admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e os 81,6% restantes foram tratados na enfermaria (Tabela 2). O tempo médio de hospitalização, incluindo pacientes que não sobreviveram, foi de 17 (IIQ 9-27) dias.

Quase todos os pacientes hospitalizados (95,9%) tiveram sua imunossupressão ajustada após o diagnóstico. A dose de antimetabólito (micofenolato de mofetil, ácido micofenólico ou azatioprina) foi reduzida ou descontinuada em 83,7%, os inibidores mTOR (everolimus ou sirolimus) foram reduzidos ou descontinuados em 14,3%, e os inibidores de calcineurina (tacrolimus ou ciclosporina) foram reduzidos ou descontinuados em 12,2% dos pacientes. A terapia com corticosteroides foi intensificada na maioria dos pacientes (81,6%).

Para o tratamento da COVID-19, o medicamento utilizado com mais frequência foi dexametasona, em 57,1% dos pacientes, seguido de remdesivir, utilizado em 38,8% dos pacientes; 34,7% dos pacientes receberam ambos os tratamentos. Na maioria dos casos, o tratamento com remdesivir incluiu 200 mg no primeiro dia, seguido de 100 mg nos quatro dias seguintes.

A LRA ocorreu em 49% dos pacientes, com uma mediana máxima de creatinina sérica de 2,27 (IIQ 1,6-4,1) mg/dL, KDIGO 1 em 50% (n=12), KDIGO 2 em 12,5% (n=3), e KDIGO 3 em 20,8% (n=5). A terapia renal substitutiva (TRS) foi necessária em 12,2% dos casos e a mortalidade ocorreu em 20,4%.

DOENTES DE AMBULATÓRIO VS. DOENTES HOSPITALIZADOS

Não houve diferenças significativas entre pacientes com COVID-19 tratados em ambulatório *versus* pacientes que necessitaram de internação hospitalar. A única exceção foi a frequência relativa de diabetes mellitus no último grupo, que foi significativamente maior do que no grupo ambulatorial (7,1 vs 40,8%, p=0,002) (Tabela 1).

DOENTES HOSPITALIZADOS: SOBREVIVENTES VS. SOBREVIVENTES

Comparando as características basais de pacientes sobreviventes *versus* falecidos com COVID-19 hospitalizados, a média de idade dos não sobreviventes foi significativamente maior do que a média de idade dos sobreviventes (65 vs. 57 anos, p=0,047). Não foram encontradas outras diferenças entre os dois grupos em relação aos dados demográficos e

comorbidades previamente conhecidas. Os doentes de raça negra encontram-se sobrerrepresentados entre os não sobreviventes (30%) em comparação aos sobreviventes (7,7%), sem atingir uma diferença significativa ($p=0,055$) (Tabela 2).

Com relação à abordagem clínica e *outcomes*, a admissão na UTI (40% vs 12,8%, $p=0,048$) e a necessidade de TRS (2,6 vs 50%, $p<0,01$) foram mais frequentes entre os pacientes que não sobreviveram.

Além disso, o tratamento com remdesivir foi significativamente mais frequente entre pacientes que sobreviveram (46,2 vs. 10%, $p=0,036$) (Tabela 3).

DISCUSSÃO

O impacto da COVID-19 na população em geral foi muito significativo em todo o mundo no último ano. No nosso centro, a infecção por SARS-CoV-2 foi detectada em aproximadamente 8% de todos os receptores de transplante renal em um período de um ano. Destes pacientes, a maioria (63,6%) desenvolveu formas graves da doença, demandando internação hospitalar. Esta porcentagem é consistente com os resultados de estudos anteriores, onde as taxas de hospitalização variaram de 68-78%⁷⁻⁹. Outras séries relataram taxas de hospitalização ainda maiores,

TABELA 2 DADOS DEMOGRÁFICOS BASAIS E COMORBILIDADES DE PACIENTES HOSPITALIZADOS: SOBREVIVENTES VS. NÃO SOBREVIVENTES

	Pacientes Hospitalizados (n=49)		
	Sobreviventes (n=39)	Não sobreviventes (n=10)	Valor de <i>p</i>
Idade (anos)	57 (IIQ 51,1-64,4)	65 (IIQ 58,3-70,6)	0,047
Homem (%)	53,8 (n=21)	50 (n=5)	0,828
Raça negra (%)	7,7 (n=3)	30 (n=3)	0,055
Comorbidades (%)			
Hipertensão	84,6 (n=33)	100 (n=10)	0,185
<i>Diabetes mellitus</i>	38,5 (n=15)	50 (n=5)	0,508
Dislipidemia	41 (n=16)	70 (n=7)	0,101
Doença cardiovascular	20,5 (n=8)	20 (n=2)	0,971
Excesso de peso	35,9 (n=14)	40 (n=4)	0,810
Obesidade	20,5 (n=8)	10 (n=1)	0,444
IMC ≥ 25 kg/m ²	56,4 (n=22)	50 (n=5)	0,716
Tempo desde o transplante até o diagnóstico de COVID-19 (anos)	7 (IIQ 2,5-12,2)	8 (IIQ 5,0-10,2)	0,893
Dador cadáver (%)	84,6 (n=33)	100 (n=10)	0,185

IMC: Índice de massa corporal.

TABELA 3 ABORDAGEM CLÍNICA E *OUTCOMES* CLÍNICOS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS: SOBREVIVENTES VS. NÃO-SOBREVIVENTES

	Pacientes Hospitalizados (n=49)	Sobreviventes (n=39)	Não sobreviventes (n=10)	Valor de <i>p</i>
UTI (%)	18,4 (n=9)	12,8 (n=5)	40 (n=4)	0,048
LRA (%)	49 (n=24)	46,2 (n=18)	60 (n=6)	0,435
TRS	12,2 (n=6)	2,6 (n=1)	50 (n=5)	<0,01
Ajuste de imunossupressão (%)	95,9 (n=47)			
Redução ou retirada de antimetabólito	83,7 (n=41)	76,9 (n=30)	50 (n=5)	0,093
Redução ou retirada de ICN	12,2 (n=6)	15,4 (n=6)	10 (n=1)	0,664
Redução ou retirada de mTORi	14,3 (n=7)	10,3 (n=4)	10 (n=1)	0,981
Aumento de corticosteroides	81,6 (n=40)	71,8 (n=28)	60 (n=6)	0,470
Remdesivir (%)	38,8 (n=19)	46,2 (n=18)	10 (n=1)	0,036
Dexametasona (%)	57,1 (n=28)	56,4 (n=22)	60 (n=6)	0,838

UTI: Unidade de Terapia Intensiva; LRA: Lesão Renal Aguda; TRS: Terapia Renal Substitutiva; ICN: Inibidor de calcineurina; mTORi: Inibidor da proteína alvo da rapamicina em mamíferos.

particularmente em pacientes com comorbidades específicas, tais como a infecção pelo HIV¹⁰.

A idade do paciente foi a única característica demográfica que mostrou ter impactado os desfechos clínicos em nossa coorte. Na verdade, os pacientes hospitalizados que não sobreviveram eram significativamente mais velhos do que os pacientes que sobreviveram. Globalmente, a idade média dos pacientes infectados está de acordo com as séries de casos publicadas anteriormente¹¹.

Na nossa coorte, a raça não afetou significativamente a gravidade da doença ou os desfechos clínicos, como apontado em outras séries^{9,12}. No entanto, uma tendência foi observada, como destacado nos resultados. Mesmo nesses estudos, piores desfechos associados à origem étnica podem refletir diferenças nas condições crônicas subjacentes ou diferenças no acesso a unidades de assistência médica¹²⁻¹⁴, embora uma maior expressão do receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) ou níveis mais baixos de vitamina D tenham sido postulados como uma possível justificação biológica para *outcomes* adversos^{15,16}.

Como mostrado em coortes anteriores, as comorbidades parecem impactar a gravidade da doença e os desfechos clínicos na COVID-19. Entretanto, no nosso estudo, não encontramos diferenças em comorbidades entre pacientes hospitalizados, quando comparamos sobreviventes e não sobreviventes. Por outro lado, o diabetes pode ter influenciado a gravidade da doença nesta coorte, uma vez que havia significativamente mais pacientes diabéticos que necessitaram de internação do que entre os pacientes ambulatoriais.

A abordagem ideal da imunossupressão em receptores de transplante com COVID-19 permanece bastante incerto devido à falta de dados objetivos para dar suporte às recomendações. Até ao momento, há um consenso geral na maioria dos centros de transplante para reduzir ou descontinuar a terapêutica com antimetabólitos. No entanto, o manejo ideal dos inibidores de calcineurina ainda é desconhecido e diferentes recomendações internacionais sobre o manejo da imunossupressão foram publicadas em 2020¹⁷⁻²⁰. Estudos *in vitro* mostraram que derivados não imunossupressores da ciclosporina A inibem efetivamente a expressão da proteína N do coronavírus, necessária para a replicação viral, tornando-os candidatos potenciais para o tratamento

da infecção por SARS-CoV-2²¹. Além disso, demonstrou-se que o tacrolimus inibe a replicação viral do SARS-CoV em baixas concentrações micromolares não tóxicas, com uma redução dos títulos virais para níveis indetectáveis^{22,23}.

A LRA ocorreu em quase metade dos pacientes hospitalizados (49%, n=24), o que está em concordância com os resultados publicados anteriormente em outros centros^{24,25}. Na verdade, a LRA em receptores de transplante renal parece ocorrer com mais frequência quando comparada à população em geral, como apontado por um estudo francês que comparou desfechos clínicos em receptores de transplante renal a uma coorte de pacientes não transplantados de um único centro. Uma maior suscetibilidade dos receptores de transplante renal à desidratação, nefrotoxicidade e instabilidade hemodinâmica podem explicar a maior incidência de LRA²⁶.

As taxas de mortalidade da COVID-19 entre os receptores de transplante renal têm sido relatadas como sendo mais altas do que na população em geral. De facto, esses doentes têm comorbidades (como hipertensão, diabetes, doença cardiovascular ou disfunção renal) que afetam esse desfecho. Na verdade, os modelos de análise multivariável falharam em mostrar o transplante renal como um fator de risco independente para mortalidade²⁶.

Curiosamente, na nossa coorte, o tratamento com remdesivir foi significativamente mais frequente entre os doentes hospitalizados que sobreviveram. Remdesivir é um análogo de nucleotídeo desenvolvido inicialmente para tratar o vírus Ebola. Não foi utilizado até ao surto da pandemia de COVID-19, mas demonstrou ser eficaz na população em geral. O Remdesivir ganhou atenção após a publicação de estudos, incluindo o ensaio ACTT1 randomizado controlado por placebo, que mostrou um tempo de recuperação estatisticamente significativamente mais curto^{27,28}. Há relativamente poucos dados publicados sobre a segurança e eficácia do remdesivir em receptores de transplante de órgãos sólidos. No entanto, dado o benefício potencial, os médicos de transplante são encorajados a consultar especialistas em farmácia no seu centro e considerar o possível uso de remdesivir em pacientes com função renal prejudicada²⁹.

O nosso estudo tem várias limitações, uma vez que os dados analisados representam uma coorte heterogênea de pacientes com diferentes características

demográficas, de comorbidades e imunológicas. O pequeno número de pacientes e desfechos impede uma análise multivariada robusta. Outra limitação potencial do estudo é que pacientes assintomáticos ou com sintomas muito leves podem não ter relatado a doença ao CTR, afetando potencialmente a porcentagem de pacientes ambulatoriais versus pacientes que requerem internação. Embora a coleta de dados fosse baseada em registros médicos eletrônicos e impressos, desfechos clínicos como LRA ou alterações de imunossupressão podem ter sido subnotificados, influenciando os resultados. Além disso, não comparamos os receptores de transplante renal com a população em geral emparelhada para idade e comorbidades portanto não podemos ser precisos sobre a extensão do impacto do transplante renal e do *status* de imunossupressão sobre os desfechos da COVID-19. Outros estudos são consistentes com esta limitação²⁶.

CONCLUSÃO

Apresentamos dados de uma coorte de um único centro de receptores de transplante renal com infecção por SARS-CoV-2, incluindo dados clínicos de pacientes ambulatoriais e pacientes hospitalizados. Para pacientes hospitalizados, o manejo da imunossupressão incluiu redução ou retirada de antimetabólito e aumento da dose de corticosteroides. A LRA foi bastante frequente na nossa coorte, atingindo quase metade dos pacientes hospitalizados. A mortalidade global (entre pacientes ambulatoriais e hospitalizados) foi de 13%, mas entre pacientes hospitalizados a mortalidade atingiu 20%, refletindo uma maior gravidade da doença.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

AS contribuiu com a redação do rascunho do manuscrito. Os outros autores contribuíram igualmente para a revisão e redação da versão final do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não têm nenhum conflito de interesses a declarar.

REFERÊNCIAS

- Ritschl PV, Nevermann N, Wiering L, Wu HH, Moroder P, Brandl A, et al. Solid organ transplantation programs facing lack of empiric evidence in the COVID-19 pandemic: a by-proxy Society Recommendation Consensus approach. *Am J Transplant.* 2020 Apr;20(7):1826-36. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.15933>
- Ahn C, Amer H, Anglicheau D, Ascher NL, Baan CC, Battsetset G, et al. Global transplantation COVID report march 2020. *Transplantation.* 2020 Oct;104(10):1974-83. DOI: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003258>
- European Centre for Disease and Prevention Control (ECDC). COVID-19 surveillance report: weekly surveillance summary [Internet]. Stockholm: ECDC; 2021. Disponível em: <https://covid19-surveillance-report.ecdc.europa.eu/>
- Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int.* 2020 Jun;97(6):1083-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.002>
- Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, Nair G, Abate M, Bhaskaran M, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020 Apr;20(7):1819-25. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.15967>
- Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, Delgado JF, López-Medrano F, Juan RS, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *Am J Transplant.* 2020 Apr;20(7):1849-58. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.15929>
- Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am J Transplant.* 2020 Apr;20(7):1800-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>
- Goldfarb DA. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2020 Sep;382(13):1250-1. DOI: <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001170.01>
- Lubetzky M, Aull MJ, Craig-Schapiro R, Lee JR, Marku-Podvorica J, Salinas T, 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;35(7):1250-61. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa154>
- Mehta SA, Rana MM, Motter JD, Catherine S, Marcus PR, Stosor V, et al. Incidence and outcomes of COVID-19 in kidney and liver transplant recipients with HIV: report from the National HOPE in Action Consortium. *Transplantation.* 2021 Jan;105(1):216-24. DOI: <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003527>
- Mahalingasivam V, Craik A, Tomlinson LA, Ge L, Hou L, Wang Q, et al. A systematic review of COVID-19 and kidney transplantation. *Kidney Int Rep.* 2020 Jan;6(1):24-45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.10.023>
- Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun;382(26):2534-43. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmsa2011686>
- Hooper MW, Nápoles AM, Pérez-Stable EJ. COVID-19 and racial/ethnic disparities. *JAMA.* 2020 May;323(24):2466-7. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8598>
- Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open.* 2020 Jun;3(6):e2012270. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.12270>
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan HY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar;7(1):11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
- Martineau AR, Forouhi NG. Vitamin D for COVID-19: a case to answer? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Sep;8(9):735-6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30268-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30268-0)
- López V, Vázquez T, Alonso-Titos J, Cabello M, Alonso A, Beneyto I, et al. Recomendaciones en el manejo de la pandemia

- por coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19) en pacientes con trasplante renal. *Nefrología*. 2020 May/Jun;40(3):265-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.03.002>
18. Vistoli F, Furian L, Maggiore U, Caldara R, Cantaluppi V, Ferraresso M, et al. COVID-19 and kidney transplantation: an Italian Survey and Consensus. *J Nephrol*. 2020 Jun;33(4):667-80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00755-8>
 19. British Transplantation Society (BTS). Guidance on the management of transplant recipients diagnosed with or suspected of having COVID-19 [Internet]. Macclesfield: BTS; 2020. Disponível em: <https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2020/04/Clinical-management-of-transplants-and-immunosuppression-updated-24th-April-FINAL.pdf>
 20. Maggiore U, Abramowicz D, Crespo M, Mariat C, Mjoen G, Peruzzi L, et al. How should I manage immunosuppression in a kidney transplant patient with COVID-19? An ERA-EDTA DESCARTES expert opinion. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 May;35(6):899-904. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa130>
 21. Ma-lauer Y, Zheng Y, Male M, Von Brunn B, Fischer G. Influences of cyclosporin A and non-immunosuppressive derivatives on cellular cyclophilins and viral nucleocapsid protein during human coronavirus 229E replication. *Antiviral Res*. 2020 Jan;173:104620.
 22. Carbajo-Lozoya J, Müller MA, Kallies S, Thiel V, Drosten C, Von Brunn A. Replication of human coronaviruses SARS-CoV, HCoV-NL63 and HCoV-229E is inhibited by the drug FK506. *Virus Res*. 2012 Apr;165(1):112-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.02.002>
 23. Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence. *Ecancer*. 2020;14:1022. DOI: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1022>
 24. Pascual J, Melilli E, Jiménez-Martín C, González-Monte E, Zárrega S, Gutiérrez-Dalmau A, et al. COVID-19-related mortality during the first 60 days after kidney transplantation. *Eur Urol*. 2020 Oct;78(4):641-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.06.036>
 25. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, et al. COVID-19 and kidney transplantation: results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant*. 2020 Jul;20(11):3140-8. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.16185>
 26. Caillard S, Chavarot N, Francois H, Matignon M, Greze C, Kamar N, et al. Is COVID-19 infection more severe in kidney transplant recipients? *Am J Transplant*. 2020;21(3):1295-303. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.16424>
 27. Marinaki S, Tsiakas S, Korogiannou M, Grigorakos K, Papalois V, Boletis I. A systematic review of covid-19 infection in kidney transplant recipients: a universal effort to preserve patients' lives and allografts. *J Clin Med*. 2020;9(9):2986. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9092986>
 28. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 - final report. *N Engl J Med*. 2020 Nov;383(19):1813-26. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
 29. Adamsick ML, Gandhi RG, Bidell MR, Elshaboury RH, Bhattacharyya RP, Kim AY, et al. Remdesivir in patients with acute or chronic kidney disease and COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Jul;31(7):1384-6. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050589>