



Padrão migratório da doença coronavírus 2019 e altas taxas de mortalidade entre receptores de transplante renal: relatório do Estudo de Coorte Multicêntrico Brasileiro


Migratory pattern of the coronavirus disease 2019 and high fatality rates among kidney transplant recipients: report from the Brazilian Multicenter Cohort Study


Autores


Marina Pontello Cristelli¹ 


Tainá Veras de Sandes-Freitas^{2,4} 

Laila Almeida Viana¹ 

Lúcio R. Requião-Moura^{1,5} 

Luis Gustavo Modelli de Andrade³ 

Helio Tedesco-Silva¹ 

José Medina-Pestana¹ 

¹Universidade Federal de São Paulo, Hospital do Rim, São Paulo, SP, Brasil.

²Universidade Federal do Ceara, Departamento de Medicina Clínica, Fortaleza, CE, Brasil.

³Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina, Botucatu, SP, Brasil.

⁴Hospital Geral de Fortaleza, Papicu, Fortaleza, CE, Brasil.

⁵Hospital Israelita Albert Einstein, Transplant Division, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 30/03/2021.

Data de aprovação: 18/05/2021.

Publicado em: 28/07/2021.

Correspondência para:

Marina Pontello Cristelli.

E-mail: ninacristelli@yahoo.com.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0063>

RESUMO

Introdução: A pandemia da COVID-19 afetou receptores de transplante renal (TR), com taxas de mortalidade mundial em torno de 25%. Considerando as notórias disparidades sócio-demográficas brasileiras, este relatório descreve pela primeira vez principais características e desfechos da doença em receptores de TR, segundo as regiões geográficas. **Métodos:** Esta análise retrospectiva multicêntrica nacional incluiu dados de receptores de TR com COVID-19 confirmada entre Março/Novembro de 2020. **Resultados:** Trinta e cinco dos 81 centros (57% da atividade de transplante renal brasileira) relataram 1.680 pacientes com COVID-19. O Nordeste foi o primeiro a atingir o pico no número de infecções. O Sudeste, por sua densidade populacional, contribuiu com maior número de pacientes. Pacientes tinham em média 52 anos, 76% apresentavam hipertensão e 34% diabetes, 75% receptores de doador falecido e o tempo entre diagnóstico e transplante foi de 5,9 anos. Em 53% dos pacientes, os imunossuppressores foram ajustados, e o tratamento variou segundo a região. Hospitalização foi necessária para 65% dos pacientes, 35% necessitaram de cuidados intensivos, 25% ventilação mecânica, e 23% terapia renal substitutiva. A mortalidade geral em 90 dias foi 21%, sendo 23% no Sudeste, 16% no Nordeste, e 19% nas regiões Centro-Oeste e Sul. **Conclusão:** O padrão migratório da pandemia entre os receptores de TR seguiu o da população em geral e os desfechos foram influenciados por características regionais. A COVID-19 em receptores de TR foi associada à alta utilização de recursos de saúde e taxas de mortalidade mais altas do que as relatadas na população em geral.

Descritores: Transplante Renal; Coronavírus; Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: The unprecedented coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic has affected kidney transplant (KT) recipients, with worldwide fatality rates around 25%. Considering the well-known Brazilian socio-demographic disparities, this report describes for the first time the main outcomes of COVID-19 in KT recipients according to Brazilian geographic regions. **Methods:** This multicenter national retrospective analysis included data from KT recipients with confirmed COVID-19 between March and November 2020. **Results:** Thirty-five of the 81 centers (57% of KT activity in Brazil) reported 1,680 patients with COVID-19. The Northeast was the first to reach the peak in the number of infections. The Southeast, due to its population density, contributed with the largest number of patients. Patients had a median age of 52 years, 76% had hypertension and 34% diabetes, 75% were recipients of a deceased donor, and the time interval between diagnosis and transplantation was 5.9 years. In 53% of patients, immunosuppression was adjusted, and clinical support varied according to geographic region. Hospitalization was required for 65% of the patients, 35% of them needed intensive care, 25% mechanical ventilation, and 23% renal replacement therapy. The 90-day overall fatality was 21%, being 23% in the Southeast, 16% in the Northeast, and 19% in the Central-west and South regions. **Conclusion:** The migratory pattern of the pandemic among KT recipients followed that of the general population and the outcomes were influenced by regional features. COVID-19 in KT recipients was associated with high utilization of health-care resources and higher fatality rates than those reported in the general population.

Keywords: Kidney Transplant; Coronavirus; Mortality.



INTRODUÇÃO

Menos de um ano após a confirmação da primeira infecção por SARS-CoV-2 na China, a doença coronavírus 2019 (COVID-19) evoluiu para uma pandemia sem precedentes. No Brasil, desde Fevereiro de 2021, o número de infecções confirmadas superou 8,5 milhões de pessoas, resultando em 200 mil óbitos, registrados em todos os 27 estados do país¹.

Como observado na maioria das doenças infecciosas, pacientes com doença renal crônica (DRC) têm demonstrado um risco maior de piores desfechos clínicos associados à COVID-19, agravado ainda mais pelo aumento da idade e pela presença de comorbidades, como diabetes e doenças cardiovasculares. Os receptores de transplante renal, por apresentarem vários estágios de DRC e comorbidades, além do uso crônico de drogas imunossupressoras, têm apresentado taxas de mortalidade ainda mais elevadas, em torno de 25% em todo o mundo²⁻⁵.

O Brasil tem um dos principais programas de transplantes, alcançando o segundo maior programa em termos de número absoluto de transplantes renais do mundo⁶. Antecipando o impacto negativo significativo da infecção por SARS-CoV-2 no manejo e desfecho do paciente, estabelecemos um banco de dados de registro nacional multicêntrico em 21 de Maio de 2020, com o objetivo de analisar as principais características desta doença entre os receptores de TR. Considerando as associações descritas entre COVID-19 e disparidades demográficas, socioeconômicas e de acesso aos serviços de saúde⁷, este primeiro relatório procura descrever dados relevantes estratificados pelas cinco regiões de nosso país.

MÉTODOS

Este é um estudo de coorte multicêntrico nacional. Todos os 81 centros de transplante ativos brasileiros foram convidados a participar e, na época desta primeira análise, 35 centros haviam efetivamente concluído os processos regulatórios e inscrito pacientes, o que representa 57% de toda a atividade de transplante nacional. Os receptores de transplante renal de qualquer idade, que foram transplantados num determinado momento e que foram diagnosticados com COVID-19 entre Março e Novembro de 2020, foram elegíveis para este estudo. O diagnóstico foi estabelecido quando os pacientes apresentaram pelo menos um sintoma ou sinal atribuído à COVID-19, seguido de um ensaio de polimerase por transcrição reversa (RT-PCR, do inglês *reverse-transcription polymerase*), testes sorológicos ou detecção de antígenos. Foram

excluídos os diagnósticos de triagem em pacientes assintomáticos. Um formulário de pesquisa clínica exclusivo baseado na web foi desenvolvido para carregar dados individuais anônimos capturados para cada paciente em cada centro de transplante. Dados chave e discordantes foram adjudicados. O estudo foi aprovado pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CAEE 30631820.0.1001.8098) e pelo comitê de ética local de todos os centros participantes. Foi obtido o consentimento informado de todos os pacientes. A taxa de mortalidade foi calculada pela proporção de óbitos devidos à COVID-19 no número total de pacientes diagnosticados e foi agrupada de acordo com desfechos intermediários: hospitalização, lesão renal aguda (LRA) e unidade de terapia intensiva (UTI), ventilação mecânica (VM) e necessidade de terapia renal substitutiva (TRS). Os pacientes foram estratificados por regiões do país onde os centros estão localizados. A data final de acompanhamento para a presente análise foi 11 de Dezembro de 2020 ou a data do óbito.

RESULTADOS

De 3 de Março a 30 de Novembro de 2020, 26 dos 1.706 pacientes elegíveis foram excluídos por serem diagnosticados, mas assintomáticos, resultando em 1.680 pacientes com COVID-19 confirmada, efetivamente incluídos. A distribuição temporal dos pacientes de acordo com a localização geográfica é mostrada na Figura 1. A incidência de COVID-19 entre os receptores de TR seguiu a da população regional, sendo maior nas regiões Sudoeste e Sul. O aumento do número de infecções começou principalmente na região Nordeste, sendo a primeira a atingir o pico em relação ao seu primeiro caso. Progressivamente, as regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul atingiram seus picos durante os meses seguintes. Um padrão similar de recuperação foi observado, com subsequente redução do número de infecções após a implementação de medidas não-farmacológicas, tais como restrições de mobilidade, distanciamento social, uso de máscaras e higiene das mãos.

A Tabela 1 resume as características basais dos pacientes. A maioria era composta por receptores do sexo masculino de meia idade de doadores falecidos, com uma prevalência de diabetes de 34% e obesidade de 24%, com um longo período de transplante. No Nordeste, a primeira região a ser afetada, os pacientes eram mais jovens, menos obesos e apresentavam melhor função basal do enxerto renal. Apesar da predominância de transplantados de longo prazo, a COVID-19 foi diagnosticada entre os receptores nos primeiros 30 dias após o transplante nas regiões Sul e Sudeste.

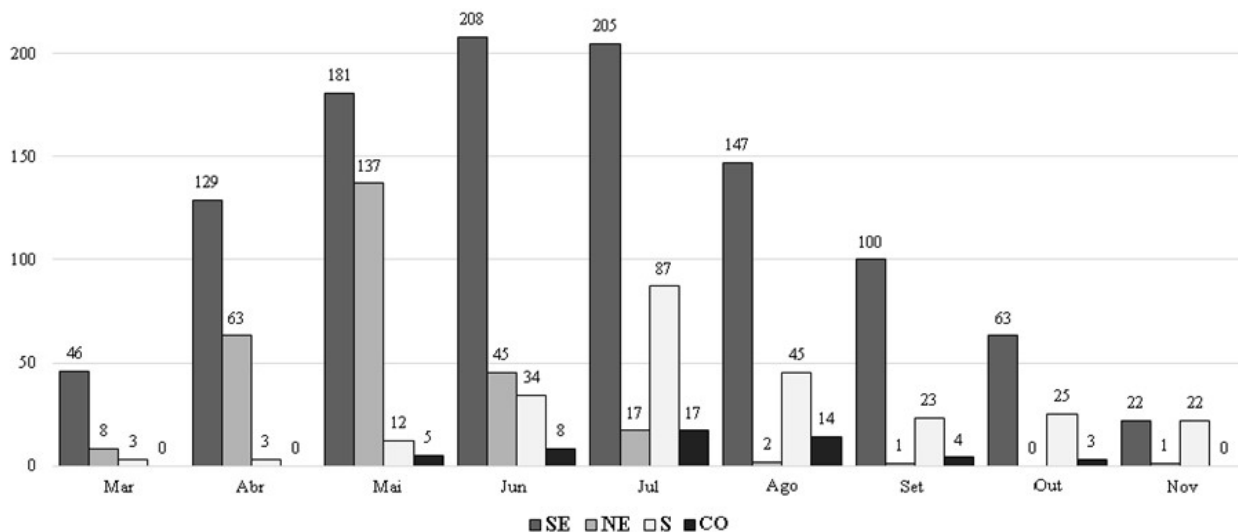


Figura 1. Número mensal de pacientes de transplante renal com COVID-19, estratificados por região.

TABELA 1 CARACTERÍSTICAS BASAIS E MANEJO CLÍNICO DOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL COM COVID-19, ESTRATIFICADOS POR REGIÕES BRASILEIRAS ONDE ESTÁ LOCALIZADO O CENTRO DE TRANSPLANTE

Variável	Geral N=1.680	Centro-oeste N=51	Nordeste N=274	Sul N=254	Sudeste N=1.101
Características basais					
Idade, mediana (IIQ)	52 (42-60)	49 (39-58)	50 (40-59)	52 (40-58)	53 (43-61)
Sexo (masculino) – n (%)	1.015 (60,4)	27 (52,9)	158 (57,7)	160 (63,0)	670 (60,9)
Etnia (afro-brasileira) – n (%)	191 (11,3)	6 (11,8)	27 (9,9)	21 (8,3)	137 (12,4)
Comorbidades					
Hipertensão – n (%)	1.272 (75,7)	44 (86,3)	217 (79,2)	203 (79,9)	808 (73,4)
Diabetes – n (%)	571 (33,9)	17 (33,3)	105 (38,3)	90 (35,4)	359 (32,6)
Obesidade – n (%)*	378 (23,8)	7 (13,7)	47 (18,1)	74 (30,0)	250 (24,3)
Doador falecido – n (%)	1.256 (74,7)	36 (70,6)	212 (77,4)	304 (80,3)	704 (63,9)
TFGe basal, mediana (IIQ)	48,4 (32,4-65,6)	49,6 (32,5-68,7)	56,5 (39,9-73,6)	45,9 (32,0- 65,4)	46,5 (31,4-63,2)
Infecção por COVID-19					
Tempo desde o transplante até o diagnóstico, meses - mediana (IIQ)	5,9 (2,3-10,7)	8,5 (4,0; 13,2)	6,7 (2,8; 11,9)	4,7 (1,2; 9,7)	6,0 (2,3; 10,5)
Primeiro mês após o transplante – n (%)	41 (2,4%)	0 (0,0)	4 (1,5)	15 (5,9)	22 (2,0)
Fonte comunitária de infecção – n (%)#	1.526 (91,7)	49 (98,0)	254 (93,0)	205 (84,4)	1.018 (92,7)
Manejo clínico					
Azitromicina – n (%)	811 (48,2)	15 (29,4)	192 (70,1)	112 (44,1)	492 (44,7)
Hidroxicloroquina ou cloroquina – n (%)	192 (11,4)	3 (5,9)	70 (25,5)	15 (5,5)	104 (9,4)
Alta dose de esteroides – n (%)	550 (32,7)	23 (45,1)	124 (43,1)	94 (37,0)	309 (28,1)
Ajuste em imunossupressão – n (%)	908 (54,0)	27 (52,9)	155 (56,6)	143 (56,3)	583 (53,0)
Interrupção da imunossupressão – n (%)	399 (23,8)	11 (21,6)	41 (15,0)	33 (13,0)	314 (28,5)

IIQ: intervalo interquartil; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada de creatinina pela equação CKD EPI em mL/min/1,73 m²

* valor faltante: 92; #valor faltante: 16.

Com relação ao manejo da COVID-19 e à terapia imunossupressora (Tabela 1), as intervenções mais frequentes foram a prescrição de azitromicina e o uso de esteroides de alta dosagem. O Nordeste liderou o uso de antibióticos e cloroquina (ou hidroxicloroquina), enquanto o Centro-Oeste e o Sul tiveram as menores taxas de utilização. A maioria dos pacientes não interrompeu a imunossupressão; no entanto, pelo menos 53% dos pacientes em todas as regiões necessitaram de algum tipo de ajuste ou descontinuação de dose, principalmente dos medicamentos antiproliferativos. A redução da terapia imunossupressora foi menos frequente nas regiões Nordeste e Sul.

Dos 1.680 pacientes, 65% necessitaram de internação, 35% dos pacientes internados necessitaram de UTI, 25% desenvolveram síndrome respiratória aguda grave exigindo VM, e 23% necessitaram de TRS. Estes resultados são detalhados na Tabela 2. O Nordeste foi a região com os menores índices de hospitalização, assim como necessidade de UTI e TRS. Embora a região Sul tenha apresentado uma incidência menor de LRA, a necessidade de TRS foi semelhante à observada em outras regiões. A taxa de mortalidade geral em 90 dias após o diagnóstico da COVID-19 foi de 21%, enquanto esta taxa foi de 32% entre os pacientes que necessitaram de hospitalização, 60% entre os que necessitaram de internação na UTI e 78% entre os que necessitaram de VM. Quando estratificada por região, a taxa de mortalidade foi de 23% no Sudeste, seguida de 19% nas regiões Centro-Oeste e Sul, e 16% no Nordeste.

DISCUSSÃO

O presente relatório demonstra como a pandemia afetou os receptores de TR nas diferentes regiões do Brasil. Similar ao que aconteceu na população em geral, os primeiros casos foram notificados na região Sudeste, que inclui São Paulo, uma megalópole com mais de 11 milhões de habitantes, que teve o maior número de pacientes da COVID-19 em relação à pandemia até hoje⁷. Após esta primeira fase, quando a disseminação da infecção por SARS-CoV-2 ocorreu principalmente em cidades com grande fluxo de pessoas (São Paulo, Recife, Rio de Janeiro, por exemplo) e dentro das fronteiras estaduais, a disseminação ocorreu por meio de viagens de longa distância e atingiu cidades menores e mais remotas do país. Embora a região Norte do Brasil esteja atualmente apresentando altos números de infecções por SARS-CoV-2⁸, não foram relatados casos de COVID-19 em receptores de TR até a data de bloqueio do banco de dados para esta análise, pois os centros daquela região não haviam completado o processo regulatório para este primeiro relatório. Vale ressaltar que a atividade de transplante na região Norte corresponde apenas a 2% da atividade de transplante brasileira⁶, e pacientes com doença renal crônica em estágio terminal são geralmente encaminhados para transplante nas outras regiões. Em contraste, a região Sudeste relatou o maior número de casos ao longo do tempo, uma vez que esta região contribui com 53% da atividade de transplante no Brasil⁶.

TABELA 2 PRINCIPAIS DESFECHOS DOS RECEPTORES DE TRANSPLANTE RENAL COM COVID-19, ESTRATIFICADOS POR REGIÃO BRASILEIRA

Desfechos, n (%)	Geral N=1.680	Centro-oeste N=51	Nordeste N=274	Sul N=254	Sudeste N=1.101
Hospitalização	1.094 (65,1)	33 (64,7)	143 (52,2)	163 (64,2)	755 (68,6)
Mortalidade	355 (32,4)	10 (30,3)	43 (30,1)	48 (29,4)	254 (33,6)
LRA no diagnóstico de COVID-19*	244 (23,2)	13 (29,5)	47 (21,9)	21 (15,7)	163 (24,8)
Mortalidade	87 (35,7)	5 (38,5)	18 (38,3)	7 (33,3)	57 (35,0)
Necessidade de UTI#	577 (34,6)	17 (33,3)	68 (24,9)	78 (31,6)	414 (37,7)
Mortalidade	344 (59,6)	10 (58,8)	43 (63,2)	43 (55,1)	248 (59,9)
Necessidade de VM#	415 (24,9)	11 (21,6)	52 (19,0)	55 (22,1)	297 (27,1)
Mortalidade	322 (77,6)	10 (90,9)	41 (78,8)	37 (67,3)	234 (78,8)
Necessidade de TRS#	391 (23,4)	12 (23,5)	51 (18,7)	59 (23,6)	269 (24,5)
Mortalidade	280 (71,6)	10 (83,3)	37 (72,5)	35 (59,3)	198 (73,6)
Mortalidade em geral	355 (21,1)	10 (19,6)	43 (15,7)	48 (18,9)	254 (23)

LRA, lesão renal aguda; UTI, unidade de terapia intensiva; VM, ventilação mecânica; TRS, terapia renal substitutiva.

*valor faltante: 628; # valor faltante: 10.

Como a pandemia atingiu seu pico no Nordeste, o uso de terapias *off-label* para administrar a infecção por COVID-19 foi mais proeminente nesta região. A evolução do conhecimento, especialmente em relação à eficácia e segurança da azitromicina e da cloroquina/hidroxicloroquina⁹, foi associada à diminuição do uso dessas terapias nas outras regiões do país. Por outro lado, as características demográficas dos pacientes do Nordeste, tais como menores taxas de obesidade, podem ter resultado em uma doença menos grave, evidenciada pelas menores taxas de hospitalização, admissão na UTI, descontinuação de medicamentos imunossupressores e, por fim, menor taxa de mortalidade. Entretanto, devido à dinâmica da pandemia nas diferentes regiões, é impossível analisar formalmente as variáveis e os desfechos e, portanto, fazer afirmações robustas sobre essas impressões.

Os pacientes de TR com COVID-19 tiveram uma taxa de hospitalização oito vezes maior e uma taxa de mortalidade dez vezes maior quando comparada à observada na população brasileira em geral^{7,8}. Embora este subgrupo de pacientes seja quase 10 anos mais jovem do que os pacientes hospitalizados relatados na população geral com COVID-19⁷, eles geralmente apresentam comorbidades múltiplas além do comprometimento da função renal crônica e estão sob o uso inevitável de medicação imunossupressora, o que justificaria a maior gravidade da doença.

CONCLUSÃO

A COVID-19 entre os receptores de TR seguiu a característica migratória da pandemia no Brasil, afetando todas as regiões ao longo do tempo. Este grupo de pacientes está em maior risco de piores desfechos decorrentes da COVID-19 e deve receber atenção sanitária especial e ser priorizado para a vacinação.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) por todo o apoio recebido, à Mônica Rika Nakamura por sua assistência no processo regulatório e à Gerência de Ensino e Pesquisa (GEP) do Complexo Hospitalar da Universidade Federal do Ceará (CH-UFC), notadamente a Antonio Brazil Viana Junior, por possibilitar o uso do REDcap.

Além dos autores, o Grupo de Estudos COVID-19-TR Brasil inclui os seguintes participantes: Valter Garcia, Elizete Keitel, Claudia Maria Oliveira, Aline Alcântara, Ronaldo Esmeraldo, Mario Abbud-Filho, Ida Maria Charpiot, Alvaro Pacheco-Filho, Teresa Cristina Ferreira, Kátia Sousa, Roberto Ceratti Manfro,

Alessandra Rosa Vicari, Kellen Micheline Costa, Tomás Pereira Júnior, Denise Simão, Maria Eduarda Coelho, Marilda Mazzali, Marcos Sousa, Gustavo Ferreira, Juliana Campos, Viviane Santana, Nicole Rocha, Anita Saldanha, Tania Martinez, Joao Egídio Romão Junior, Maria Regina Araújo, Irene Noronha, Sibebe Braga, Luciane Deboni, Marcos Vieira, Elen Romao, Miguel Moyses-Neto, Juliana Zanocco, Auro Claudino, Gustavo Guilherme Arimatea, Lívia Oliveira, Deise Carvalho, Tereza Matuck, Alexandre Bignelli, Silvia Hokazono, José Hermógenes Suassuna, Suzimar Rioja, Rafael Madeira, Sandra Vilaça, Carlos Calazans, Daniel Calazans, Patrícia Malafronte, Luiz Antônio Miorin, Larissa Andrade, Filipe de Aguiar, Fabiana de Carvalho, Karoline Martins, Héléady Pinheiro, Emiliana Sertório, André Pereira, David José Machado, Carolina Maria Pozzi, Leonardo Kroth, Lauro Vasconcellos, Rafael Maciel, Amanda Silva, Ana Paula Baptista, Pedro Augusto de Souza, Marcus Lasmar, Luciana Saber, Lilian Palma.

Este estudo foi parcialmente financiado pela Novartis Pharma Brasil.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

M.P.C. e T.V.S.F. contribuíram igualmente para a concepção e implementação da pesquisa, análise dos resultados e redação do manuscrito.

L.A.V., L.R.R.M., L.G.M.A., H.T.S e J.M.P contribuíram para a análise dos resultados e redação do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com a publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard [Internet]. Geneva: WHO; 2020; [access in 2020 Jul 09]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Caillard S, Anglicheau D, Matignon M, Durrbach A, Greze C, Frimat L, et al. An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to Covid-19 in recipients of kidney transplants. *Kidney Int.* 2020 Dec;98(6):1549-58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.08.005>
3. Azzi Y, Parides M, Alani O, Loarte-Campos P, Bartash R, Forest S, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients at the epicenter of pandemics. *Kidney Int.* 2020 Dec;98(6):1559-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.004>
4. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, Chaudhry ZS, Ramesh MS, et al. COVID-19 in solid organ transplant: a multi-center cohort study. *Clin Infect Dis.* 2020 Aug;ciaa1097. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1097>
5. Cravedi P, Suraj SM, Azzi Y, Haverly M, Farouk S, Pérez-Sáez MJ, 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>

6. Registro Brasileiro de Transplantes (RBT). Veículo Oficial da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos (ABTO). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2012-2019). São Paulo (SP): RBT/ABTO; 2019;XXV(4):3-6.
7. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *Lancet Respir Med*. 2021 Jan;9:407-18.
8. Ministry of Health (BR). Health Surveillance Secretariat. COVID-19 strategy [Internet]. Brasília (DF): Ministry of Health; 2021; [access in 2021 Feb 10]. Available from: <https://coronavirus.saude.gov.br/>
9. Medina-Pestana J. A pioneering healthcare model applying large-scale production concepts: Principles and performance after more than 11,000 transplants at Hospital do Rim. *Rev Assoc Med Bras*. 2016 Oct;62(7):664-71.