

COVID-19 em receptores de transplante renal: o que aprendemos um ano depois? Um estudo de coorte a partir de um centro terciário

COVID-19 in kidney transplant recipients: what have we learned one year later? A cohort study from a tertiary center

Autores

Joana Tavares¹ 
 João Pedro Oliveira¹ 
 Pedro Reis¹
 Bárbara Ribeiro¹
 Filipa Silva¹ 
 Jorge Malheiro¹
 Manuela Almeida¹
 La Salette Martins¹
 António Cabrita¹
 António Castro Henriques¹
 Leonídio Dias¹

¹Centro Hospitalar Universitário do Porto, Departamento de Nefrologia, Porto, Portugal.

Data de submissão: 12/11/2021.
 Data de aprovação: 10/04/2022.
 Data de publicação: 04/07/2022.

Correspondência para:

Joana Tavares.
 E-mail: joanatavares91@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0257pt>

RESUMO

Introdução: Os receptores de transplante renal (TR) apresentam um alto risco para desfechos adversos de infecções, tais como a COVID-19. **Métodos:** Revisamos retrospectivamente todos os receptores de TR com COVID-19 documentada entre 1º de Março de 2020 e 15 de Março de 2021, e analisamos as características, curso clínico, tratamento e desfechos dos pacientes. **Resultados:** Identificamos 123 pacientes, 72% do sexo masculino, com uma média de idade de 54,5±13,0 anos. Vinte por cento eram assintomáticos, 7% apresentaram transmissão nosocomial, e 36% do restante necessitaram de internação. Quase todos os pacientes internados receberam oxigênio, 30% necessitaram de ventilação mecânica invasiva (VMI), mais da metade apresentou lesão renal aguda, com 10% necessitando de diálise, e 20% foram a óbito. A incidência foi comparável à da população portuguesa, mas a taxa de mortalidade foi quase quatro vezes superior (TMP de 3,768 (IC 95%: 1,723-7,154). Maior índice de massa corporal (OR 1,275; P=0,001), menor função do enxerto basal (OR 0,968; P=0,015), e transmissão nosocomial (OR 13,836; P=0,019) foram associados à demanda de oxigênio, enquanto sexo feminino (OR 3,801; P=0,031) e menor função do enxerto renal basal (OR 0,955; P=0,005), mas não índice de massa corporal, foram associados à VMI e/ou óbito. **Conclusão:** A taxa de mortalidade em pacientes com TR foi mais elevada do que na população em geral e a função renal basal mais baixa foi o marcador mais consistente para desfechos adversos.

Descritores: Injúria Renal Aguda; Insuficiência Renal Crônica; COVID-19; Imunosupressão; Transplante Renal.

INTRODUÇÃO

Os receptores de transplante renal (TR) são altamente suscetíveis a infecções, como

ABSTRACT

Introduction: Kidney transplant (KT) recipients have a high risk for adverse outcomes from infections, such as COVID-19. **Methods:** We have retrospectively reviewed all KT recipients with documented COVID-19 between March 1, 2020, and March 15, 2021, and analyzed patients' characteristics, clinical course, treatment, and outcomes. **Results:** We identified 123 patients, 72% were male, with a mean age of 54.5±13.0 years. Twenty percent were asymptomatic, 7% had a nosocomial transmission, and 36% of the remainder required hospitalization. Almost all admitted patients received oxygen, 30% required invasive mechanical ventilation (IMV), more than a half had acute kidney injury, with 10% requiring dialysis, and 20% died. Incidence was comparable to that of the Portuguese population, but the mortality rate was almost four times higher (SMR of 3.768 (95% CI:1.723-7.154). Higher body mass index (OR 1.275, P=0.001), lower baseline graft function (OR 0.968, P=0.015), and nosocomial transmission (OR 13.836, P=0.019) were associated with oxygen demand, whereas female gender (OR 3.801, P=0.031) and lower baseline kidney graft function (OR 0.955, P=0.005), but not body mass index, were associated with IMV and/or death. **Conclusion:** Mortality rate in KT patients was higher than in the general population and lower baseline kidney function was the most consistent marker for adverse outcomes.

Keywords: Acute Kidney Injury; Renal Insufficiency, Chronic; COVID-19; Immunosuppression; Kidney Transplantation.

a COVID-19 causada pelo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV2), uma nova forma de



coronavírus que foi identificada em Dezembro de 2019 e rapidamente se tornou uma pandemia mundial¹.

Relatos anteriores de infecções por COVID-19 em receptores de TR descreveram altas taxas de mortalidade²⁻⁴. No registro da ERA-EDTA, a taxa de mortalidade associada à COVID-19 em pacientes com TR foi de 19,9% em comparação com 0,2% no grupo controle⁵. Além disso, tanto a doença renal crônica (DRC) quanto a lesão renal aguda (LRA) foram associadas a um curso mais grave da doença e à taxa de mortalidade^{6,7}. Permanece por esclarecer se o risco aumentado de desfechos adversos em pacientes com TR é devido à própria imunossupressão ou ao comprometimento da função renal.

Nosso objetivo é descrever o impacto da COVID-19 em nossa população com TR um ano após o início da pandemia e compará-la com a população em geral, além de identificar fatores de risco potenciais para desfechos adversos.

MÉTODOS

POPULAÇÃO DO ESTUDO

Realizamos um estudo retrospectivo, de centro único, de receptores de transplante renal (TR) adultos, com teste de transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) positivo para SARS-CoV2, de 1º de Março de 2020 a 15 de Março de 2021, em um centro de tratamento terciário. O consentimento informado foi obtido de acordo com a Declaração de Helsinque de Princípios Éticos para Pesquisa Médica Envolvendo Seres Humanos.

COLETA DE DADOS E DEFINIÇÕES

Informações gerais sobre a população portuguesa, tais como incidência por faixa etária e sexo, e óbitos, foram coletadas a partir dos dados oficiais do Ministério da Saúde de Portugal⁸ desde o início da pandemia até 15 de Março de 2021.

Na ocasião da coleta de dados, 1786 receptores de TR foram acompanhados em nosso centro. Definimos como casos os receptores de TR adultos com infecção por SARS-CoV2 confirmada por PCR, registrados no Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE) português.

A coleta de dados foi obtida a partir de registros médicos eletrônicos, e foi feito contato telefônico em caso de falta de informações.

Foram registrados dados demográficos e clínicos, incluindo características de transplante, comorbidades, sintomas na apresentação, internação hospitalar, dados analíticos, necessidade de oxigênio, admissão na UTI, tratamento específico, LRA, terapia renal substitutiva (TRS), e taxas de mortalidade por todas as causas. Todos os casos foram acompanhados por pelo menos 60 dias após o diagnóstico.

A gravidade da doença foi classificada de acordo com o Painel de Diretrizes para Tratamento da COVID-19 dos Institutos Nacionais de Saúde⁹ como:

- *Leve*: Qualquer sinal/sintoma de COVID-19, mas sem falta de ar ou imagens torácicas anormais.
- *Moderado*: Evidência de doença do trato respiratório inferior (clínica/imagem), mas a saturação de oxigênio é $\geq 94\%$ em ar ambiente ao nível do mar.
- *Grave*: Se a saturação de oxigênio for $< 94\%$ em ar ambiente ao nível do mar, insuficiência respiratória (uma relação entre pressão parcial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio < 300 mm Hg), frequência respiratória acima de 30 ciclos por minuto ou mais de 50% de infiltrados pulmonares.
- *Crítico*: Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos.

Casos assintomáticos foram identificados após o rastreamento de contato de pacientes que tiveram exposição de alto risco a casos de COVID-19 e em pacientes submetidos a testes de PCR durante internação hospitalar para procedimentos eletivos.

Os pacientes foram divididos em três grupos de acordo com a admissão hospitalar: grupo de pacientes ambulatoriais e grupos de pacientes internados não-UTI ou em UTI. Comorbidades e apresentação clínica foram coletadas em todos os pacientes e comparadas entre os três grupos. Como os resultados laboratoriais estiveram disponíveis apenas nos grupos de pacientes internados, os resultados foram comparados entre os dois últimos grupos, assim como os tratamentos hospitalares e os desfechos.

A creatinina basal foi definida como o último valor registrado antes da infecção e foi usada para calcular a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) utilizando a equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)¹⁰. A LRA foi

definida de acordo com as diretrizes do *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) de 2012¹¹.

Todos os dados laboratoriais foram expressos de acordo com o sistema internacional de unidades (SI).

O manejo da imunossupressão foi feito em todos os pacientes com TR com COVID-19 que notificaram nossa unidade de transplante, e consistiu na retirada do antimetabólito e suspensão do inibidor de calcineurina (ICN) para pacientes com doença crítica. Além disso, a dose de esteroides foi aumentada de 5 para 10 mg/dL¹². Esta abordagem esteve de acordo com a opinião de especialistas publicada posteriormente pelo grupo de trabalho DESCARTES da ERA-EDTA¹³. Gostaríamos de ressaltar que alguns pacientes não notificaram a unidade de transplante e o diagnóstico da doença COVID-19 só foi estabelecido após a realização da triagem.

O tratamento específico da COVID-19 dependeu do contexto da pandemia, que afetou nosso protocolo hospitalar em cada momento. Na primeira onda, pacientes com pneumonia ou insuficiência respiratória documentadas iniciaram a hidroxiquina 400 mg duas vezes ao dia no dia 1, seguido de 200 mg duas vezes ao dia até o dia 5-10. Foi realizado um eletrocardiograma para acessar o intervalo QT corrigido em todos os pacientes. Em Maio de 2020, a hidroxiquina demonstrou não ter nenhum benefício na taxa de mortalidade e seus efeitos colaterais não foram negligenciáveis¹⁴. Seu uso foi interrompido e substituído por dexametasona, 6 mg por dia durante 5 a 10 dias, na doença grave a crítica. Todos os pacientes internados receberam profilaxia com heparina de baixo peso molecular ajustada à função renal, a menos que houvesse uma contraindicação, e uma dose terapêutica, se previamente anticoagulados ou com alto risco de trombose. Nossa instituição definiu como pacientes de alto risco trombótico aqueles com neoplasias ativas ou doenças inflamatórias, d-dímeros superiores a 3000 ng/mL, e d-dímeros superiores a 1000 ng/mL, mais fibrinogênio maior que 5 g/L.

Por fim, foram identificados fatores de risco para desfechos adversos como necessidade de oxigênio, ventilação mecânica invasiva (VMI), e/ou óbito.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados contínuos foram descritos usando média (desvio padrão, DP) ou mediana (intervalo interquartil, IIQ) e os dados categóricos foram expressos como números (frequências). A distribuição de variáveis contínuas foi analisada usando o teste de Shapiro-Wilk

para normalidade. Conforme apropriado, os dados categóricos foram comparados usando o teste χ^2 de Pearson ou o teste exato de Fisher e as variáveis contínuas foram comparadas com o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney.

A distribuição por idade e sexo de receptores de transplante foi substancialmente diferente daquela da população em geral, indicando assim a necessidade de padronização. Devido a um número relativamente pequeno de eventos, que levam a taxas específicas de idade/sexo bastante imprecisas, utilizamos o método indireto de padronização, tendo como referência a estrutura etária e de sexo da população em geral. A taxa de incidência padronizada (TIP) e a taxa de mortalidade padronizada (TMP) foram calculadas como a razão entre o número de eventos observados e o número esperado de eventos. O cálculo de seus intervalos de confiança de 95% (IC 95%) foi feito assumindo um processo de Poisson¹⁵. Um IC de 95% não incluindo o valor nulo de um indica uma taxa significativa de mortalidade em excesso ou déficit.

Fatores de risco significativos para dois desfechos adversos importantes (necessidade de oxigênio e VMI e/ou óbito) foram explorados por regressão logística univariada e multivariada. Em todos os modelos multivariados, foram identificados fatores de risco independentes usando um método de eliminação para trás, com um valor de $P < 0,05$ necessário para permanecer no modelo¹⁶.

Um valor de P bilateral de $< 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando Stata/MP, versão 15.1 (Stata Corp, College Station, TX).

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS GERAIS E COMPARAÇÃO COM A POPULAÇÃO PORTUGUESA

Cento e vinte e três (6,9%) de nossos pacientes com TR testaram positivo para SARS-CoV2. A maioria (72%) era do sexo masculino, com uma média de idade de $54,5 \pm 13$ anos. A taxa de infecção em mulheres foi maior na população em geral (8,2%), mas menor no grupo de TR (5,1%).

A incidência cumulativa de receptores de TR (Figura 1) acompanhou a incidência cumulativa da população portuguesa, até cerca de Fevereiro de 2021, período após o qual começou a ser maior na população geral.

A incidência padronizada por idade e sexo da COVID-19 em nossa população transplantada foi

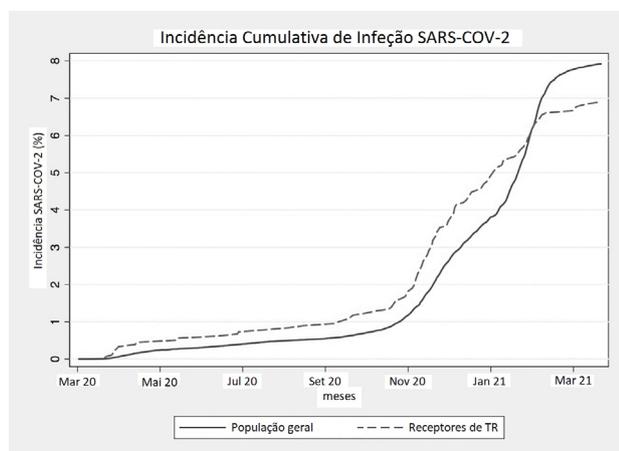


Figura 1. Incidência cumulativa de infecção por SARS-CoV2 em receptores de TR e na população portuguesa em geral.

de 7,1% (IC 95%: 5,9-8,4%), semelhante à da população portuguesa, uma TIP de 0,892 (IC 95%: 0,741-1,064). No entanto, a taxa de mortalidade padronizada por idade e sexo foi de 7,7% (IC 95%: 3,6-16,6%), representando uma TMP de 3,8 (IC 95%: 1,7-7,2) em relação à da população em geral (Tabela 1).

COMORBIDADES E CARACTERÍSTICAS DE TRANSPLANTE

A Tabela 2 descreve as comorbidades dos pacientes e as características de transplante, de acordo com os grupos de pacientes ambulatoriais e internados.

Sexo feminino (p=0,03) e maior IMC (p=0,029) foram associados à internação. Não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas para outras comorbidades.

Quanto às características de transplante, a mediana do tempo entre o transplante e a doença COVID-19 foi de 7,0 (2,9-14,2) anos. Não foram observadas diferenças significativas em tempo desde o transplante, TR isolado ou combinado, número de imunossuppressores, ou tipo de ICN. A TFGe basal média foi significativamente mais elevada no grupo de pacientes ambulatoriais.

Vinte e quatro por cento receberam um enxerto de doador vivo, com a maioria destes pacientes (80%) não necessitando de internação (p=0,02).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Do total de 123 pacientes, 44 (36%) foram admitidos no hospital, com 8 pacientes apresentando COVID-19 secundária à transmissão nosocomial. O regime de imunossupressão foi alterado em todos os indivíduos do grupo de pacientes internados.

No momento do diagnóstico, febre, mialgia e sintomas respiratórios foram mais frequentes no grupo de pacientes internados. Os pacientes tratados em ambulatório ou eram assintomáticos (20%) ou apresentaram doença leve. Houve um paciente assintomático no grupo de pacientes internados que foi admitido devido à impossibilidade de auto isolamento, mas a maioria dos pacientes (80%) deste grupo apresentou doença grave a crítica.

Os parâmetros analíticos na admissão são descritos na Tabela Suplementar 1, com valores medianos de linfopenia e procalcitonina sendo, respectivamente, menor (P=0,006) e maior (P=0,046) no grupo de UTI.

TABELA 1 INCIDÊNCIA BRUTA DE COVID-19 EM RECEPTORES DE TR VERSUS A POPULAÇÃO PORTUGUESA EM GERAL

	Receptores de TR		População Portuguesa em geral	
	Positiva/Total	%	Positiva/Total	%
Total	123/1786	6,9	814513/10280909	7,9
Faixa etária				
0-20	1/29	3,5	120661/1942307	6,2
20-50	44/659	6,7	368729/3911097	9,4
50-70	57/903	6,3	203799/2785993	7,3
70+	21/195	10,8	121324/1641512	7,4
Valor de p entre faixas etárias	0,160		<0,001	
Sexo				
Feminino	35/690	5,1	444919/5420932	8,2
Masculino	88/1096	8,0	369594/4859977	7,6
Valor de p entre os sexos	0,016		<0,001	
Óbito	9/123	7,3	16694/814513	2,0

TABELA 2 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES E COMPARAÇÃO DE ACORDO COM OS GRUPOS DE PACIENTES AMBULATORIAIS, INTERNADOS NÃO-UTI E INTERNADOS EM UTI

	Total	Ambulatorial	Internado não-UTI	Internado em UTI	P
<i>Receptor</i>	n = 123	n = 79	n = 28	n = 16	
Idade média±DP	54,5±13,0	53,3±13,2	57,9±13,2	54,6±11,2	0,267
Idade, n (%)					0,249
< 50	45 (37)	32 (41)	8 (29)	5 (31)	
50-59	31 (25)	21 (27)	6 (21)	4 (25)	
60-69	26 (21)	15 (19)	5 (18)	6 (38)	
≥ 70	21 (17)	11 (14)	9 (32)	1 (6)	
IMC, mediana (IIQ)	26,1 (24,1-28,7)	25,7 (24,2-27,9)	27,7 (22,5-30,2)	28,8 (26,5-30,1)	0,029*
Sexo feminino, n (%)	35 (28)	19 (24)	7 (25)	9 (56)	0,030*
<i>Comorbidades</i>					
HT, n (%)	102 (83)	66 (84)	23 (82)	13 (81)	0,941
iECA/BRA, n(%)	57 (46)	42 (53)	9 (32)	6 (38)	0,119
DM, n (%)	34 (28)	21 (27)	8 (29)	5 (31)	0,923
DCV, n (%)	32 (26)	19 (24)	9 (32)	4 (25)	0,682
Tabagismo, n (%)					
Não	104 (85)	67 (85)	22 (79)	15 (94)	
Ativo	2 (2)	1 (1)	1 (4)	0	0,631
Histórico anterior	17 (14)	11 (14)	5 (18)	1 (6)	
Câncer, n (%)	9 (7)	7 (9)	2 (7)	0	0,684
Doença respiratória, n (%)	15 (12)	9 (11)	5 (18)	1 (6)	0,600
ACO, n (%)	13 (11)	8 (10)	4 (14)	1 (6)	0,682
<i>Transplante</i>					
Tipo de TR, n (%)					1
Isolado	108 (88)	69 (87)	25 (89)	14 (88)	
Combinado	14+1 (12)	10+0 (13)	2+1 (11)	2+0 (13)	
DV, n (%)	30 (24)	24 (30)	6 (21)	0	0,020*
Anos de TR, mediana (IIQ)	7,0 (2,9-14,2)	7,2 (3,2-12,5)	6,3 (2,3-16,2)	5,7 (0,9-13,6)	0,664
Retransplante, n (%)	15 (12)	7 (9)	4 (14)	4 (25)	0,141
IS tripla, n (%)	102 (83)	64 (81)	23 (82)	15 (94)	0,562
ICN, n (%)					
TAC	108 (88)	72 (91)	22 (79)	14 (88)	
CsA	15 (12)	7 (9)	6 (21)	2 (13)	0,177
Última CrS, mediana (IIQ)	1,3 (1,1-1,7)	1,2 (0,9-1,5)	1,4 (1,2-1,6)	1,3 (1,2-1,9)	0,055
Última TFGe, média±DP	57,5±22,3	62,1±20,0	51,6±25,6	45,0±21,3	0,005*
Categoria última TFGe, n (%)					0,004*
≥60	52 (42)	40 (51)	7 (25)	5 (31)	
30-59	54 (44)	34 (43)	14 (50)	6 (38)	
<30	17 (14)	5 (6)	7 (25)	5 (31)	

*p<0,05

iECA – Inibidores da enzima conversora da angiotensina, BRA – Bloqueadores de receptores da angiotensina, IMC – Índice de massa corporal, ICN – Inibidores de calcineurina, CsA – Ciclosporina, DCV – Doença cardiovascular, DM – Diabetes mellitus, TFGe – Taxa de filtração glomerular estimada, HT – Hipertensão, UTI – Unidade de terapia intensiva, IS – Imunossupressão, TR – Transplante renal, DV – Doador vivo, ACO – Anticoagulação oral, CrS – Creatinina sérica, TAC – Tacrolimus, DP – Desvio padrão, IIQ – Intervalo interquartil.

TABELA 3 TRATAMENTO E DESFECHOS NOS GRUPOS DE PACIENTES INTERNADOS

	Total N=44	Internado não-UTI N=28	Internado em UTI N=16	P
<i>Tratamento específico da COVID-19</i>				
Dexametasona, n (%)	31 (70)	17 (61)	14 (88)	0,089
Hidroxicloroquina, n (%)	6 (14)	4 (14)	2 (13)	1
Remdesivir, n (%)	4 (9)	2 (7)	2 (13)	0,614
<i>Outros tratamentos</i>				
Antibióticos, n (%)	23 (52)	9 (32)	14 (88)	0,001*
Anticoagulação, n (%)				0,023*
Não	16 (36)	14 (50)	2 (13)	
Dose profilática	15 (34)	9 (32)	6 (38)	
Dose terapêutica	13 (30)	5 (18)	8 (50)	
<i>Suporte respiratório máx</i>				
OxTx, n (%)	35 (80)	19 (68)	16 (100)	0,016*
OxTx, CNAF, n (%)	10 (23)	0	10 (63)	<0,001*
OxTx, VNI, n (%)	9 (20)	0	9 (56)	<0,001*
OxTx, VMI, n (%)	13 (30)	0	13 (81)	<0,001*
<i>Curso clínico</i>				
Tempo de permanência, dias Mediana (IIQ)	12 (7-20)	10 (6-13)	27 (16-45)	<0,001*
Dias desde a internação até a UTI, Mediana (IIQ)	-	-	2 (1-4)	-
Outras infecções, n (%)	20 (48)	9 (32)	11 (79)	0,008*
<i>Ausente</i>	2	0	2	
LRA, n (%)	28 (64)	13 (46)	15 (94)	0,003*
Pico da CrS, mg/dL, Mediana (IIQ)	1,93 (1,40-3,03)	1,57 (1,30-2,61)	3,01 (1,51-5,0)	0,019*
<i>Ausente</i>	2	1	1	
Pico da CisS ng/mL, Mediana (IIQ)	3,04 (2,46-5,0)	2,68 (2,30-3,91)	4,51 (2,54-5)	0,115
<i>Ausente</i>	15	14	1	
TRS, n (%)	5 (11)	1 (4)	4 (25)	0,051
Dias de TRS, Mediana (IIQ)	6 (1-11)	-	-	-
Dependência de HD, n (%)	1	-	-	-
<i>Taxa de mortalidade hospitalar</i>				
Óbito, n (%)	9 (20)	1 (4)	8 (50)	0,001*
Dias desde a admissão até o óbito, Mediana (IIQ) [Mín-Máx]	15 (13-21) [10-46]	-	-	-

*p<0,05

LRA – Lesão renal aguda, HD – Hemodiálise, CNAF – Cânula Nasal de Alto Fluxo, UTI – Unidade de Terapia Intensiva, VMI – Ventilação Mecânica Invasiva, VNI – Ventilação não invasiva, OxTx – Oxigenoterapia, TRS – Terapia Renal Substitutiva, CrS – Creatinina sérica, CisS – Cistatina C sérica IIQ – Intervalo interquartil, Mín – Mínimo, Máx - Máximo.

Também foi observada uma tendência para valores de D-dímeros mais elevados.

TRATAMENTO E DESFECHOS EM PACIENTES INTERNADOS

A mediana do tempo de internação foi de 12 (7-20) dias. A maioria dos pacientes (84%) recebeu tratamento específico para COVID-19 e um número menor (9%) recebeu remdesivir. Outros tratamentos, como anticoagulação, foram administrados a mais da metade (64%) dos pacientes internados e a maioria

(87,5%) dos pacientes tratados na UTI. Antibióticos também foram necessários em 88% dos pacientes de UTI devido a infecções bacterianas concomitantes.

A oxigenoterapia foi administrada a 80% dos pacientes e 30% deles necessitaram de VMI. Estes valores aumentaram para 100% e 88%, respectivamente, no grupo de UTI.

A LRA esteve presente em 64% dos pacientes internados, dos quais 11% necessitaram de TRS. O pico da creatinina sérica (CrS), mas não da cistatina C sérica, foi significativamente mais elevado em

TABELA 4 ANÁLISE MULTIVARIADA DE FATORES DE RISCO PARA NECESSIDADE DE OXIGÊNIO E VMI E/OU ÓBITO

A. Necessidade de oxigênio	OR (IC 95%)	P	B. VMI e/ou Óbito	OR (IC 95%)	P
IMC	1,275 (1,103-1,473)	0,001	Sexo Feminino	3,801 (1,132-12,760)	0,031
Última TFGe	0,968 (0,944-0,994)	0,015	Última TFGe	0,955 (0,926-0,986)	0,005
Retransplante	6,237 (1,008-38,595)	0,049			
Febre	5,877 (1,680-20,559)	0,006			
Mialgia	5,045 (1,402-18,147)	0,013			
Tosse	8,549 (1,985-36,817)	0,001			
Nosocomial	13,836 (1,532-124,998)	0,019			

IMC – Índice de massa corporal; TFGe – Taxa de filtração glomerular estimada; VMI – Ventilação Mecânica Invasiva. IC – Intervalo de confiança; OR – Odds ratio.

pacientes admitidos na UTI. No grupo de UTI, quase todos os pacientes (94%) apresentaram LRA e 25% necessitaram de diálise. O paciente que permaneceu dependente de diálise apresentou uma CrS basal de 4,5 mg/dL.

A taxa de mortalidade por todas as causas foi de 20% em pacientes hospitalizados, chegando a 50% na UTI. O tempo médio entre a admissão e o óbito foi de 15 (IIQ:13-21, min-max:10-46) dias.

A Tabela Suplementar 2 descreve as características e o curso clínico de cada paciente falecido. Cinco pacientes (56%) eram do sexo feminino. A idade dos pacientes variou de 51 a 73 anos, e o intervalo de tempo do TR variou de 1 mês a quase treze anos, com dois casos no primeiro ano após o transplante. Quase todos os pacientes foram para a UTI e receberam VMI, com exceção de um paciente frágil para o qual foi decidido não aumentar os cuidados. Todos os pacientes desenvolveram LRA e dois pacientes (22,2%) necessitaram de TRS. Além de infecções bacterianas, foram observadas outras complicações, como pneumotórax hipertensivo e síndrome da veia cava superior.

No grupo de sobreviventes, não foram detectados casos de rejeição do enxerto até o final do acompanhamento.

Na análise univariada (Tabela Suplementar 3), os fatores de risco para necessidade de oxigênio foram IMC [OR 1,193 (1,073-1,327); p=0,001] e sintomas como febre [OR 9,529 (3,370-26,946); p<0,001], mialgia [OR 4,012 (1,737-9,265); p=0,001], tosse [OR 5,541 (2,093-14,670); p=0,001], e dispneia [OR 93,630 (23,800-368,345); p<0,001]. Devido à forte correlação entre dispneia e necessidade de

oxigênio, esta variável foi removida da análise multivariada. Nesta análise (Tabela 4A), os fatores de risco significativos identificados foram IMC [OR 1,275 (1,103-1,473); p=0,001], última TFGe [OR 0,968 (0,944-0,994); p=0,015], retransplante [OR 6,237 (1,008-38,595); p=0,049], febre [OR 5,877 (1,680-20,559); p=0,006], mialgia [OR 5,045 (1,402-18,147); p=0,013], e tosse [OR 8,549 (1,985-36,817); p=0,004], bem como infecção hospitalar [OR 13,836 (1,532-124,998); p=0,019].

Considerando o desfecho composto VMI e/ou taxa de mortalidade por todas as causas em 60 dias, a análise univariada mostrou como fatores de risco, sexo feminino [OR 4,049 (1,289-12,717); p=0,017], última TFGe [OR 0,953 (0,923-0,984); p=0,003] e dispneia [OR 16,552 (3,492-78,457); p<0,001]. Novamente, devido à forte correlação com este desfecho, a dispneia foi removida da análise multivariada. Sexo feminino e a última TFGe permaneceram como fatores de risco significativos para VMI e/ou óbito (Tabela 4B).

DISCUSSÃO

O presente estudo descreve uma experiência de um ano da doença COVID-19 em receptores de TR a partir de um centro terciário em um país com elevada incidência e taxa de mortalidade de infecção por SARS-CoV2. Revisamos minuciosamente todos os casos de grupos de pacientes internados e ambulatoriais.

A incidência de COVID-19 em nossos receptores de TR, após a padronização, foi comparável à da população em geral (~7%), mas a taxa de mortalidade foi quase 4 vezes maior. Estes resultados contrastam com os dados preliminares de 46 pacientes flamengos, nos quais a incidência em receptores de TR foi 2,5

vezes maior, com taxas de mortalidade comparáveis¹⁷. Um recente estudo nacional da Suécia relatou taxas semelhantes de mortalidade por todas as causas em 30 dias entre a população em geral e os receptores de transplante de órgãos sólidos em geral, dos quais aproximadamente 70% eram pacientes de TR¹⁸.

Embora tenhamos descrito um risco aumentado de óbito em receptores de TR, a taxa geral de mortalidade por todas as causas em 60 dias foi menor (7,7%) do que a relatada anteriormente³⁻⁵ e semelhante aos 9% relatados no estudo sueco¹⁸. Acreditamos que este valor mais baixo se deva a uma extensa revisão de todos os pacientes infectados e a um período mais longo de acompanhamento, com um número crescente de pacientes (64%) tratados em casa. No entanto, a taxa de mortalidade aumenta para 20% no grupo de pacientes internados e para 50% no grupo de UTI.

Não foi detectada diferença de idade entre os grupos, e a idade não foi identificada como um fator de risco para desfechos adversos. O estudo regional flamengo também relatou que a idade avançada esteve associada ao aumento da taxa de mortalidade na população em geral, mas não em pacientes em TRS¹⁷. Ainda assim, a idade avançada (>60 anos) tem sido associada à doença crítica e ao óbito, tanto na população em geral¹⁹ como em pacientes transplantados^{18,20}. Um olhar mais atento a estes estudos revela que a maioria deles foi realizada em grupos de pacientes hospitalizados. Levantamos a hipótese de que o fato de termos incluído um grupo maior de pacientes ambulatoriais pode ter reduzido a diferença de idade entre os grupos. Além disso, em nossa população, a porcentagem geral de pacientes com mais de 60 anos é baixa em comparação com o grupo mais jovem (38% vs. 62%), o que também pode ter contribuído para esses resultados.

Há dados conflitantes sobre a predominância de sexo. Em publicações anteriores, a incidência no sexo masculino varia de 46% a valores mais próximos da nossa realidade (72%), de 79%^{20,21}. Apesar de relatarmos uma maior incidência em homens, o sexo feminino foi associado à internação em UTI e ao óbito. Estes dados estão em concordância com os do Registro da ERA-EDTA⁵ mas não com outros relatos^{18,22}. Além disso, o IMC elevado, que logo foi associado como fator de risco crítico para COVID-19²³, foi associado à internação e à necessidade de oxigênio, mas não à VMI e/ou óbito em nosso estudo.

Considerando a imunossupressão, somente o papel dos corticosteroides está bem estabelecido após os resultados do ensaio RECOVERY²⁴. Foi atribuído aos ICN um efeito inibitório *in vitro* na replicação viral do SARS-CoV-2, devido a seus efeitos em formas prévias do coronavírus²⁵, e um possível efeito benéfico na supressão da tempestade de citocinas. Um estudo inicial sugeriu que o tacrolimus deveria ser substituído pela ciclosporina devido a um possível benefício para pacientes sob o uso de ciclosporina²⁶. Em contraste, um estudo europeu multicêntrico em receptores de fígado encontrou uma probabilidade maior de sobrevida em pacientes em uso de tacrolimus e encorajou os médicos a mantê-lo durante a infecção por COVID-19²⁷. Em nosso estudo, não foram observadas diferenças ao comparar o tipo de ICN utilizado. Aguardamos ansiosamente os resultados do protocolo do estudo TACROVID, um estudo de fase II randomizado, aberto, de centro único, que avaliará a eficácia e a segurança da adição de tacrolimus ao tratamento padrão²⁸. Todos os nossos pacientes internados mudaram o regime de imunossupressão, tanto com aumento de prednisolona quanto com retirada de antimetabólitos para a maioria deles, e não foram registrados casos de rejeição.

A função do enxerto basal (última TFGe) foi o único fator associado a todos os desfechos adversos explorados (internação, necessidade de oxigênio e o desfecho composto VMI e/ou óbito). Um estudo retrospectivo nacional francês comparando pacientes com TR hospitalizados com uma coorte controle sem transplante relatou uma taxa de mortalidade mais elevada para pacientes com maior CrS em comparação com intervalo de valores normais. Essa diferença persistiu após ajuste para idade e comorbidades. De fato, na análise multivariada, o TR não foi associado de forma independente à taxa de mortalidade, enquanto uma CrS acima de 1,3 mg/dL foi um fator de risco independente para óbito²⁹. Estes dados são consistentes com os primeiros relatos de que a DRC está associada a uma maior taxa de mortalidade^{6,7}.

A LRA associada à COVID-19 é comum, e tem sido associada a uma taxa de mortalidade mais elevada, e é fator de risco independente para óbito hospitalar por todas as causas em pacientes com COVID-19³⁰. Isto está em concordância com nossos resultados, nos quais a LRA esteve presente em metade dos pacientes internados, em 94% dos pacientes em UTI, e em todos os pacientes falecidos.

Os pontos fortes deste estudo incluem um acompanhamento de longo prazo de um ano da doença COVID-19 em receptores de TR, com uma revisão completa de todos os casos notificados. Isto resultou em uma redução no viés de seleção de casos mais graves e, conseqüentemente, na redução de desfechos adversos em geral.

Reconhecemos os pontos fracos deste estudo. Devido à sua natureza retrospectiva, não foi possível estabelecer um protocolo analítico desde o início da pandemia, resultando na falta de valores laboratoriais, e a abordagem terapêutica foi dependente das ondas da pandemia e guiada pelas recomendações de cada período. Além disso, o número relativamente pequeno de eventos adversos dificultou nossa capacidade de identificar fatores de risco para esses eventos. Um estudo prospectivo multicêntrico aumentaria o número de pacientes e eventos e permitiria a coleta e manejo de dados padronizados.

Em conclusão, os receptores de TR com COVID-19 apresentam um risco maior de óbito em comparação com a população em geral, o qual dobra se a hospitalização for necessária. Este grupo de pacientes requer atenção especial e o nefrologista assistente deve ser consultado quanto ao manejo da imunossupressão.

A TFGe final foi o marcador mais consistente de desfechos adversos, sendo associada à internação, necessidade de oxigênio, VMI e/ou óbito. Dado o maior risco observado em pacientes com disfunção do enxerto anterior, o limiar de intervenção neste grupo deve ser reduzido. Além disso, a LRA, como marcador da gravidade da doença, também deve ser uma indicação para o tratamento imediato. Por outro lado, os fatores associados à imunossupressão basal por si só não pareceram afetar os desfechos.

ABREVIACIONES

LRA - Lesão renal aguda
SDRA - Síndrome do desconforto respiratório agudo
IMC - Índice de massa corporal
IC - Intervalo de confiança
DRC - Doença renal crônica
ICN - Inibidor de calcineurina
COVID-19 - Doença do Coronavírus 2019
TFGe - Taxa de filtração glomerular estimada
UTI - Unidade de terapia intensiva
IIQ - Intervalo interquartil

VMI - Ventilação mecânica invasiva
TR - Transplante renal
OR - *Odds ratio*
TRS - Terapia renal substitutiva
RT-PCR - Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase
SARS-CoV-2 - Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2
CrS - Creatinina sérica
DP - Desvio padrão
TIP - Taxa de incidência padronizada
TMP - Taxa de mortalidade padronizada

AGRADECIMENTOS

Nenhum financiamento foi fornecido para a preparação deste manuscrito.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram para a concepção e desenho do estudo. A preparação do material e coleta de dados foi realizada por JT, JPO, PR, BR e FS. A análise dos dados foi realizada por JM. A primeira versão do manuscrito foi escrita por JT. JM, MA, LSM, LD, ACH e AC forneceram conteúdo intelectual de importância crítica para o trabalho descrito. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado. Os resultados apresentados neste artigo não foram publicados anteriormente no todo ou em parte, exceto em formato de resumo.

MATERIAL SUPLEMENTAR

O seguinte material online está disponível para o presente artigo:

Tabela Suplementar 1 - Achados laboratoriais na admissão.

Tabela Suplementar 2 - Características clínicas e manejo dos receptores de TR que foram a óbito por COVID-19.

Tabela Suplementar 3 - Análise univariada de fatores de risco para necessidade de oxigênio e VMI e/ou óbito.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - situation report 51 [Internet]. Geneva: WHO; 2020; [cited 2021 Jun 3]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10

2. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2020 Jun;382(25):2475-7.
3. Sánchez-Álvarez JE, Fontán MP, Martín CJ, Pelicano MB, Reina CJC, Prieto MAS, et al. SARS-CoV-2 infection in patients on renal replacement therapy. Report of the COVID-19 Registry of the Spanish Society of Nephrology (SEN). *Nefrologia (Engl Ed).* 2020 May/ Jun;40(3):272-8.
4. Ravanan R, Callaghan CJ, Mumford L, Ushiro-Lumb I, Thorburn D, Casey J, et al. SARS-CoV-2 infection and early mortality rate of waitlisted and solid organ transplant recipients in England: a national cohort study. *Am J Transplant.* 2020 Nov;20(11):3008-18.
5. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, et al. Results from the ERA-EDTA registry indicate a high mortality rate due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int.* 2020 Dec;98(6):1540-8.
6. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020 May;97(5):829-8.
7. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020 Aug;584(7821):430-6.
8. Ministério da Saúde (BR). COVID-19 - relatório de situação - 15/03/2021 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021; [access in 2021 Jun 03]. Disponível em: https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/03/378_DGS_boletim_20210315-16.00.pdf
9. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 treatment guidelines – Clinical spectrum of SARS-CoV-2 infection [Internet]. Bethesda: NIH; 2021; [access in 2021 Jun 03]. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
10. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012 Jul;367(1):20-9.
11. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-c84.
12. Silva F, Cipriano A, Cruz H, Tavares J, Fragoso J, Malheiro J, et al. SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients: early report of five cases. *Transpl Infect Dis.* 2021 Feb;23(1):e13394.
13. 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 Jun;35(6):899-904.
14. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jun;382(25):2411-8.
15. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II -- The design and analysis of cohort studies. *IARC Sci Publ.* 1987;(82):1-406.
16. Heinze G, Dunkler D. Five myths about variable selection. *Transpl Int.* 2017 Jan;30(1):6-10.
17. Meester J, Bacquer D, Naesens M, Meijers B, Couttenye MM, Vriese AS, et al. Incidence, characteristics, and outcome of COVID-19 in adults on kidney replacement therapy: a regionwide registry study. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Feb;32(2):385-96.
18. Søfteland JM, Friman G, Von Zur-Mühlen B, Ericzon BG, Wallquist C, Karason K, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a national cohort study from Sweden. *Am J Transplant.* 2021 Aug;21(8):2762-73.
19. Guan WJ, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr;382(18):1708-20.
20. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, Pérez-Sáez M, et al. COVID-19 and kidney transplantation: results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant.* 2020 Nov;20(11):3140-8.
21. Pascual J, Melilli E, Jiménez-Martín C, González-Monte E, Zárraga 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.
22. Craig-Schapiro R, Salinas T, Lubetzky M, Abel BT, Sultan S, Lee JR, et al. COVID-19 outcomes in patients waitlisted for kidney transplantation and kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2021 Apr;21(4):1576-85.
23. Kwok S, Adam S, Ho JH, Iqbal Z, Turkington P, Razvi S, et al. Obesity: a critical risk factor in the COVID-19 pandemic. *Clin Obes.* 2020 Dec;10(6):e12403.
24. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Feb;384(8):693-704.
25. 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.
26. Coates PT, Wong G, Druke T, Rovin B, Ronco P. Early experience with COVID-19 in kidney transplantation. *Kidney Int.* 2020 Jun;97(6):1074-5.
27. Belli LS, Fondevila C, Cortesi PA, Conti S, Karam V, Adam R, et al. Protective role of tacrolimus, deleterious role of age and comorbidities in liver transplant recipients with Covid-19: results from the ELITA/ELTR multi-center european study. *Gastroenterology.* 2021 Mar;160(4):1151-63.e3.
28. Solanich X, Antolí A, Padullés N, Fanlo-Maresma M, Iriarte A, Mtijavila F, et al. Pragmatic, open-label, single-center, randomized, phase II clinical trial to evaluate the efficacy and safety of methylprednisolone pulses and tacrolimus in patients with severe pneumonia secondary to COVID-19: The TACROVID trial protocol. *Contemp Clin Trials Commun.* 2021 Mar;21:100716.
29. 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.* 2021 Mar;21(3):1295-303.
30. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Coonor Junior MJ, Liu KD, Ostermann M, et al. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Dec;16(12):747-64.