



Complicações da Covid-19 em receptores de transplante renal de um hospital de nível terciário no estado do Ceará

Complications of Covid-19 in kidney transplant recipients at a tertiary level hospital in the state of Ceará

Complicaciones de Covid-19 en receptores de trasplante renal en un hospital de tercer nivel del estado de Ceará

Samylia Mota de Andrade^{1*}, Alene Barros de Oliveira², João Victor Souza Oliveira¹, Lizandra Máximo de Oliveira², Marta Maria de França Fonteles¹, Nirla Rodrigues Romero¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever os efeitos da Covid-19 em receptores de transplante renal (RTx). **Métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo realizado em um Hospital do Ceará com RTx de ambos os sexos, que desenvolveram Covid-19 em 2021. Foram coletados os dados: sociodemográficos e clínicos, doença renal base; data do transplante; tipo de doador; manejo da imunossupressão e da Covid-19; creatinina sérica (Cr) antes e após Covid-19 e desfecho. A análise foi realizada no programa Jamovi (v22.0). **Resultados:** Na amostra de 73 pacientes, 50,7% foram ambulatoriais, 49,3% internados, 56,1% homens e 93,2% doador falecido, apresentando como sintomas mais frequentes tosse, febre e diarreia. Pacientes mais velhos e com maior tempo de Tx morreram mais. Dos 25 pacientes com imunossupressão modificada, 40% houve redução do antimetabólito e 28% sua retirada, 12% redução do antiproliferativo, 12% aumento dos corticosteroides e 8% redução do inibidor da calcineurina. Para manejo da Covid-19, foram mais utilizados corticoides, azitromicina e ivermectina. Após Covid-19, houve aumento na média de Cr, com significância ($p < 0,05$) para não óbito e diminuição da taxa de filtração glomerular com significância para óbito e não óbito. Estudo mostrou mortalidade de 28,8%. **Conclusão:** Foi possível um melhor entendimento das condutas realizadas gerando atualizações para melhoria no cuidado ao paciente.

Palavras-Chave: Transplante renal, COVID-19, Imunossupressores.

ABSTRACT

Objective: To describe the effects of Covid-19 on kidney transplant (RTx) recipients. **Methods:** Descriptive, retrospective study carried out in a Hospital in Ceará with RTx of both sexes, who developed Covid-19 in 2021. Data were collected: sociodemographic and clinical, underlying kidney disease; transplant date; type of donor; management of immunosuppression and Covid-19; serum creatinine (Cr) before and after Covid-19 and outcome. The analysis was carried out using the Jamovi program (v22.0). **Results:** In the sample of 73 patients, 50.7% were outpatients, 49.3% were hospitalized, 56.1% were men and 93.2% were deceased

¹ Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza - CE.

² Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza - CE.

donors, with the most common symptoms being cough, fever and diarrhea. Older patients and those with longer Tx died more. Of the 25 patients with modified immunosuppression, 40% had a reduction in the antimetabolite and 28% its withdrawal, 12% a reduction in the antiproliferative, 12% an increase in corticosteroids and 8% a reduction in the calcineurin inhibitor. To manage Covid-19, corticosteroids, azithromycin and ivermectin were most used. After Covid-19, there was an increase in the mean Cr, with significance ($p < 0.05$) for non-death and a decrease in the glomerular filtration rate with significance for death and non-death. A study showed a mortality rate of 28.8%. **Conclusion:** A better understanding of the procedures carried out was possible, generating updates to improve patient care.

Keywords: Kidney transplant, COVID-19, Immunosuppressants.

RESUMEN

Objetivo: Describir los efectos del Covid-19 en receptores de trasplante de riñón (RTx). **Métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo, realizado en un Hospital de Ceará con RTx de ambos sexos, que desarrollaron Covid-19 en 2021. Se recolectaron datos: sociodemográficos y clínicos, enfermedad renal de base; fecha de trasplante; tipo de donante; manejo de la inmunosupresión y Covid-19; Creatinina sérica (Cr) antes y después de Covid-19 y resultado. El análisis se realizó mediante el programa Jamovi (v22.0). **Resultados:** En la muestra de 73 pacientes, el 50,7% fueron pacientes ambulatorios, el 49,3% fueron hospitalizados, el 56,1% fueron hombres y el 93,2% fueron donantes fallecidos, siendo los síntomas más comunes tos, fiebre y diarrea. Los pacientes de mayor edad y aquellos con tratamientos más prolongados murieron más. De los 25 pacientes con inmunosupresión modificada, el 40% tuvo una reducción del antimetabolito y el 28% su retirada, el 12% una reducción del antiproliferativo, el 12% un aumento de los corticoides y el 8% una reducción del inhibidor de la calcineurina. Para el manejo de la Covid-19 los corticoides, la azitromicina y la ivermectina fueron los más utilizados. Después de Covid-19 hubo un aumento en la Cr media, con significancia ($p < 0,05$) para la no muerte y una disminución en la tasa de filtrado glomerular con significancia para la muerte y la no muerte. Un estudio mostró una tasa de mortalidad del 28,8%. **Conclusión:** Fue posible una mejor comprensión de los procedimientos realizados, generando actualizaciones para mejorar la atención al paciente.

Palabras clave: Trasplante de riñón, COVID-19, Inmunosupresores.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença viral, que tem por agente etiológico o coronavírus SARS-CoV-2. A doença foi relatada pela primeira vez em 2019, onde o seu primeiro caso surgiu na província de Hubei na China, espalhando e alcançando níveis mundiais de infecções (RENU K, et al., 2020). A infecção por SARS-CoV-2 acomete os seres humanos em diversos órgãos e sistemas corporais, e sua transmissão ocorre majoritariamente pelas gotículas respiratórias. Os acometimentos clínicos da doença não ficam restritos somente a manifestações respiratórias. O vírus da COVID-19 tem sua via de entrada no organismo as vias aéreas, porém após os mecanismos de proliferação viral e invasão na corrente sanguínea os vírus passam a acometer demais sistemas como: tecido cardíaco, fígado, intestino e renal (BRITO SBP, et al., 2020). A lesão do tecido renal acarreta no funcionamento incorreto das unidades especializadas levando a disfunções homeostáticas, eletrolíticas e hormonais, sendo de suma importância estudos epidemiológicos para que se possa conhecer os fatores de risco que levam a possíveis disfunções renais (MOTTA VT, 2022; SANYAL S, 2020).

Descobriu-se que através da proteína Spike, o SARS-CoV-2 se liga a uma enzima expressa em diversas células humana, se trata da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2). A ligação proteína Spike e ECA2 forma um complexo que é ativado por uma protease de membrana (TMPRSS2), permitindo a entrada do material genético viral no interior da célula, onde serão produzidos novos vírions (proteínas de estrutura virais) que saem para adentrar em novas células que também contenham receptor ECA2 (ZHANG XY, et al, 2020). Um estudo foi realizado a fim de traçar a expressão da ECA2 nos órgãos do sistema corporal. Viu-se que, no miocárdio, aproximadamente 7,5% possuem a ECA2 e que epitélio do esôfago também expressam a enzima.

No mesmo estudo, as células do túbulo proximal renal se caracterizam com elevado grau de risco para infecção com expressão de em média 4% de ECA2 positivas (ZOU X, et al., 2020). Em um estudo realizado em Nova York com 850 pacientes hospitalizados por infecção com SARS-CoV-2, 33,9% apresentaram lesão renal aguda (ARGENZIANO MG, et al., 2020). Um estudo europeu fala que 11,4% de pacientes com SARS-CoV-2 internados desenvolveram Insuficiência Renal Aguda (IRA) e 21% na admissão apresentavam algum acometimento renal.

Os imunossuppressores, utilizados para evitar a rejeição do órgão transplantado são classificados em: anticorpos monoclonais e policlonais, utilizados na terapia de indução logo após os momentos do transplante; agentes antimetabólitos como o micofenolato de mofetil e sirolimo; os inibidores da calcineurina (ICN), sendo a ciclosporina e o tacrolimo os mais comumente utilizados; glicocorticoides são usados na rejeição súbita e na fase de terapia de manutenção somado a demais fármacos (SILVA RAH., 2015). Esses fármacos diminuem a imunidade do paciente, levando assim uma suscetibilidade de infecções virais e bacterianas. Logo, pacientes transplantados têm maiores riscos de desenvolver Covid-19 grave, onde a presença de comorbidades pré-existentes, como diabetes, hipertensão e doenças cardiovasculares, também podem agravar essa situação (KANT S, et al., 202; PORTÓLES J, et al., 2020). Segundo o *International Transplant Consortium* (TANGO) a taxa de mortalidade dos pacientes que receberam transplante renal e foram acometidos por SARS-CoV-2 foi de 23% mostrando também que pacientes mais velhos e/ou com comorbidades possuíam maior risco de mortalidade (CRAVEDI P, et al., 2020). Dessa forma, o objetivo desse estudo foi descrever os efeitos, condutas e desfechos frente a Covid-19 em receptores de transplante renal de um Hospital.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e retrospectivo. A pesquisa teve como local de estudo o ambulatório do serviço de transplante renal de um hospital nível terciário referência em serviços de alta especialidade, localizado no estado do Ceará. A população alvo do estudo foi pacientes receptores de transplante renal (RTx) atendidos no local de estudo, que desenvolveram infecção por SARS-CoV-2 no ano de 2021 de idade igual ou superior a 18 (dezoito) anos, onde pacientes grávidas foram excluídas da pesquisa.

Os dados foram provenientes dos prontuários físicos e eletrônico da instituição, onde foram coletados: dados sóciodemográficos (idade, raça, gênero, município de origem); dados clínicos na admissão (sinais e sintomas; doença renal de base e data do transplante); comorbidades (diabetes mellitus, hipertensão, doença cardíaca, dislipidemia); tipo de doador (vivo ou falecido); terapia imunossupressora de manutenção (micofenolato, prednisona, tacrolimo ou everolimo); necessidade de modificação da terapia imunossupressora e classificação; terapia para a Covid-19; desfecho clínico (óbito, não óbito). Devido à natureza retrospectiva do trabalho, para cada paciente foi coletado o maior valor de creatinina sérica (Cr) nos 6 meses anteriores a Covid-19 e o maior valor nos 6 meses após Covid-19, e em caso de óbito foi registrado o último maior valor em prontuário. Foi calculado o valor da taxa de filtração glomerular (TFG) para cada paciente, através da equação desenvolvida pelo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

A tabulação dos dados foi realizada utilizando uma planilha do programa Microsoft Excel© e análise estatística por meio do programa Jamovi Project, versão 2.3. As variáveis foram apresentadas como média, desvio padrão, porcentagem e frequência. Foram realizados testes t de student, para variáveis não paramétricas foi utilizado teste de Mann Whitney. Para variáveis categóricas foi realizado o teste qui-quadrado. Foi considerando significante valores de $p < 0,05$. O estudo foi submetido ao Comitê de Ética do Hospital e aprovado com o número de parecer 5.795.025 e CAAE nº 64371822.8.0000.5045.

RESULTADOS E DISCUSÃO

A amostra foi composta por 73 RTx, onde em 37 (50,7%) casos os pacientes foram acompanhados ambulatoriamente e 36 (49,3%) foi necessária a internação. A **Tabela 1** abaixo apresenta as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes. A média de idade foi de 51,83 anos (28 - 77 anos), com

predominância na faixa etária de 38-47 anos e gênero masculino com 41 indivíduos (56,17%). Na literatura, relata-se que os homens foram mais acometidos com 72% entre pacientes receptores de transplante renal porém as mulheres foram mais infectadas pela Covid-19 na população geral (TAVARES J, et al., 2022).

Campise M, et al. (2021) e Cravedi P, et al. (2021) também constataram que a maioria dos pacientes eram do gênero masculino com idade variando de 24 a 83 anos, intervalo próximo ao encontrado nesse estudo. A média de tempo de Tx foi de 10,2 anos (1,37 - 38,22 anos). Foi mais frequente o doador do tipo falecido com 69 pacientes (93,24%) com apenas 4 casos (5,41%) de doadores vivos. Na literatura 76% dos doadores eram do tipo falecido e 24% vivo. Foi visto ainda que a média do tempo entre o transplante renal e o acometimento pela Covid-19 foi de 7,0 anos, valor próximo ao encontrado na literatura de 8,7 anos (TAVARES J, et al., 2022).

Na HAS é sabido que há uma estimulo da inflamação crônica o que pode levar a progressão dos danos da Covid-19, ativação intensa das vias de coagulação, liberação de citocinas, e radicais de oxigênio (RIBEIRO AC e UEHARA SC, 2022). A elevada demanda metabólica e a diminuição nos níveis de manutenção cardíaca podem explicar o maior dano da Covid-19 em presença da HAS, se apresentando como fator de risco ara desenvolvimento da forma grave da doença (FEITOZA TMO, et al., 2020). A diabetes mellitus é uma doença crônica inflamatória onde há indução de liberação das citocinas pró-inflamatórias, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e Interferon-gama (INF- γ), além da possibilidade de aumento de apoptose, fatores prejudiciais a recuperação após infecções (NUNES J, 2018).

A respeito dos dados clínicos no início da COVID-19, observou-se que 27 (37%) dos pacientes apresentavam tosse, seguido de 25 (34,2%) febre, diarreia em 10 pacientes (13,70%), dispneia em 9 (12,3%) e cefaleia em 7 pacientes (9,59%). Anosmia foi relatado em 5 paciente (6,85%) e disgeusia em 2 pacientes (2,74%). Os demais sintomas foram dores no corpo, mialgia, vômitos, espirro e dor abdominal. Dados da literatura reiteram febre, tosse, dispneia os três sintomas mais relatados, sustentados pelo acometimento respiratório do SARS-CoV-2 (OTO OA, et al., 2021; DEVRESSE et al., 2020).

Tabela 1 - Caracterização dos pacientes receptores de transplante renal diagnosticados com Covid-19 em 2021 em um hospital de nível terciário, n = 73.

Características	Total (n=73)	% do total
Idade		
28-37	8	10,96
38-47	21	28,77
48-57	17	23,29
58-67	16	21,92
68-77	11	15,07
Gênero		
Masculino	41	56,16
Feminino	32	43,84
Raça		
Pardo	68	93,15
Branco	3	4,11
Amarelo	2	2,74
Indígena	0	0,00
Preto	0	0,00
Doador		
Falecido	69	94,52
Vivo	4	5,48
Estado		
Ceará	50	68,49
Demais estados	23	31,51
Principais doença de base		
Indeterminada	16	21,9

HAS	15	20,5
DM	8	11,0
GNC	6	8,2
GNC Membranosa	4	5,5
Pielonefrite Cronica	4	5,5
Nefrite Familiar	3	4,1
Rins Policísticos	3	4,1
GESF	2	2,7
LES	2	2,7
Principais comorbidades		
HAS	47	64,4
DM	19	26
Dislipidemias	14	19,4
Outras comorbidades	10	13,7
Principais sintomas (admissão)		
Tosse	27	37,0
Febre	25	34,2
Diarreia	10	13,7
Dispneia	9	12,3
Cefaleia	7	9,6
Anosmia	5	6,8
Outros	26	35,6

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica; DM – Diabetes Mellitus

Fonte: Andrade SM, et al., 2024.

Acerca do desfecho, verificou-se que 52 pacientes (71,2%) evoluíram com recuperação da COVID-19 e 21 (28,8%) com óbito. Como é possível observar na **Tabela 2** abaixo, os pacientes que foram a óbito apresentavam maior média de idade em relação aos não óbito ($p < .001$) e os pacientes de maior tempo de Tx faleceram mais. A idade avançada e o tratamento imunossupressor mais longo podem ter atuado como um fator predisponente para desenvolvimento de uma infecção mais grave (CAMPISE M, et al., 2021). Acerca da idade há hipótese que o acúmulo do dano oxidativo atrelado ao processo inflamatório leva ao distúrbio no equilíbrio redox e elevação considerável das espécies reativas de oxigênio (RIBEIRO AC e UEHARA SC, 2022). Para as variáveis tempo de Tx-Covid-19, sexo, doador e raça os valores de $p > 0,05$ mostram que não houve associação significativa com óbito. Um estudo realizado na mesma instituição um ano anterior mostrou idade e tempo de Tx associada ao óbito (D'AGNOLUZZO TZ, et al., 2022).

Tabela 2 – Variáveis estudadas e associação ao óbito em receptores de transplante renal diagnosticados com Covid-19 em 2021 em um hospital de nível terciário, $n = 73$.

Variável	Não óbito ($n=52$)	Óbito ($n=21$)	gl	p
Idade	49,42 ± 10,69	62,30 ± 11,44	71	< .001
Tempo Tx-Covid-19 (anos)	7,77 ± 6,05	11,00 ± 8,37		0,057
Sexo				
Feminino	21 (28,8 %)	11 (15,1 %)	1	0,350
Masculino	31 (42,5 %)	10 (13,17%)		
Doador				
Falecido	49 (67,1 %)	20 (27,4 %)	1	0,864
Vivo	3 (4,1 %)	1 (1,4%)		
Raça				
Pardo	50 (68,5%)	18 (24,7%)	1	0,076
Branco	2 (2,7 %)	1 (1,4%)		
Amarelo	0 (0,0 %)	2 (2,7 %)		

Acompanhamento				
Ambulatorial	37 (50,7%)	0 (0,0%)	1	< .001
Internação	15 (20,5%)	21 (28,8%)		

Teste t de student para variável idade; teste de Mann Whitney para tempo Tx-Covid-19; teste qui-quadrado para demais variáveis categóricas.

Tx – Transplante Renal

Fonte: Andrade SM, et al., 2024

O gráfico 01 abaixo mostra os esquemas de imunossupressão dos RTx. Grande parte dos pacientes apresentavam imunossupressão com associação de: um ICN, em principal o tacrolimus; um antimetabólito sendo eles: micofenolato sódico ou micofenolato mofetil; e um corticoide: prednisona, onde 45 pacientes (61,64%) utilizavam corticoide associado. Em encontro a nosso estudo, em Monteiro C, et al. 2022) a combinação de imunossupressão mais utilizada foi o tacrolimus (69%) e micofenolato (88%) combinada ou não com corticóides. O tacrolimus se mostra o ICN mais difundido no Brasil e também nos Estados Unidos, o qual em pacientes de menor risco é utilizado tacrolimus e azatioprina e de risco maior tacrolimus e micofenolato podendo ainda ser junto com um inibidor da mammalian target of rapamycin (mTOR) (UMANA, RM, 2022).

Acerca do manejo da imunossupressão e sua classificação salientado na **Tabela 3** abaixo, dos 73 pacientes em 25 (34,25%) foram ajustados os esquemas de imunossupressão, em 25 (34,25%) não foram ajustados e em 23 (31,51%) não foi possível detectar nos prontuários. É possível notar que, dentre os 25 casos de ajuste na imunossupressão (34,25%), a maioria se relacionou com os ajustes nos antimetabólitos, totalizando 17 pacientes (68%) em que 10 (40%) foi a redução da dose do antimetabólito e 7 (28%) sua retirada. As demais modificações foram a redução do antiproliferativo e o aumento dos corticoides ambos com 3 pacientes cada (12% cada) e redução do inibidor da calcineurina com 2 pacientes (8%).

A grande preocupação do ajuste da imunossupressão gira em torno do risco de rejeição, porém no momento da infecção é necessário avaliar cada caso visto o alto nível de mortalidade da Covid-19 (BANERJEE D, et al., 2020). Segundo Cravedi P, et al., (2020) não há um consenso acerca do ajuste dos imunossupressores no acometimento pelo vírus SARS-CoV-2 em receptores de transplante renal. Foi relatado ainda que a grande maioria das modificações (68%) estava na redução ou retirada do micofenolato ou everolimu, enquanto que os inibidores da calcineurina foram retirados em 23% dos pacientes (CRAVEDI P, et al., 2020). Já Campise M, et al. (2021) recomenda a retirada do micofenolato, redução ou retirada dos inibidores da calcineurina e aumento da dose dos corticoides.

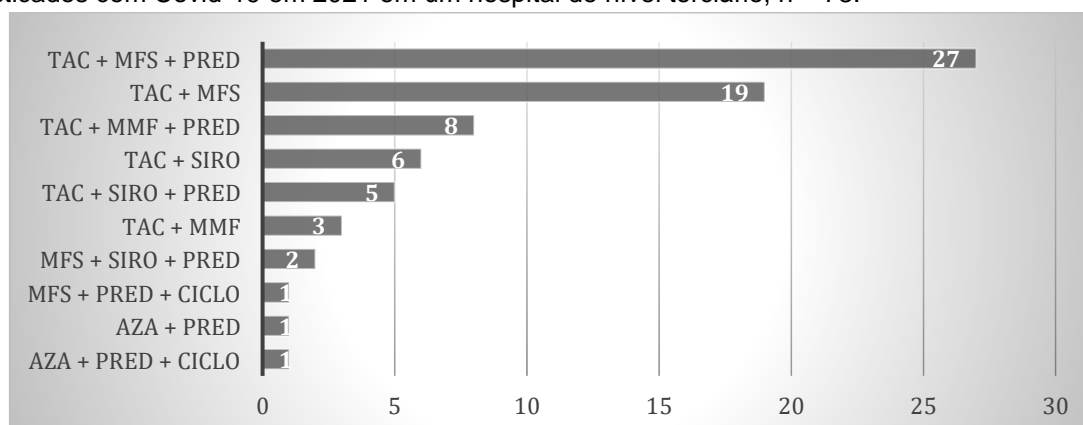
A via da calcinureia se caracteriza por ser uma via de ativação intracelular que culmina na produção de citocinas pró-inflamatórias. O medicamento ICN irá atuar no órgão linfóide secundário inibindo a ação de um transportador chamado de ciclofinila o qual está ligado a calcineurina, bloqueando esta via. Dessa forma, fatores de transcrição e proteínas ativadoras são inibidas e bloqueia a translocação do NF-kB e a transcrição de citocinas como IL2 e interferon-gama (IFN- γ) (UMANA RM, 2022). Acredita-se que isso se dá através da inibição da peptidil-prolil cis-trans isomerases (PPIase), chaperonas importantes no dobramento de proteínas em infecções virais, sendo assim mais um fator responsável pela ação antiviral (CARBAJO-LOZOYA et al., 2012).

Dessa forma, os inibidores da calcineurina são fármacos que podem possivelmente inibir a replicação viral através das vias da imunofilia, fato que pode amenizar a replicação do vírus SARS-Cov-2. Devido a resposta inflamatória local e sistêmica em Covid-19 pode-se notar o provável motivo para os ICN terem uma menor porcentagem de retirada (MONTEIRO C, et al., 2022). A aplicação dessas estratégias em melhora clínica ainda não é conhecido, no entanto é recomendado a continuação dos ICN, pois o contrário pode-se levar a maior necessidade do uso de corticoides além do maior risco de rejeição (KANT S, et al., 2020). Na Europa, um estudo revelou que em pacientes receptores de transplante de fígado a sobrevida foi maior com o uso de tacrolimus e sugeriu a não retirada desse medicamento durante uma infecção por SARS-CoV2 (TAVARES J, et al., 2022).

Os inibidores de mTOR também foram realizados em baixa porcentagem. O vírus da Covid-19 causa um aumento na ativação da via mTOR, levando a redução de células T regulatórias e ao aumento da resposta Th17, fatores que tornam o sistema imunológico mais hiperativo (MONTEIRO, C. et al., 2022). Os fármacos inibidores de mTOR atuam reduzindo a proliferação celular nas fases G1 até S do ciclo celular, inibe a proliferação das células T efectoras e aumento de células T reguladoras, esse fato ajuda a reduzir os riscos imunomediados da infecção por SARS-CoV2 (UMANA RM, 2022).

O vírus da Covid-19 após o período de viremia culmina em uma linfopenia provavelmente explicada por uma inadequada resposta imune ao vírus. Já se é relatado que a linfopenia na Covid-19 está associada ao impacto do vírus diretamente nos linfócitos através da sua expressão da ECA2, levando-o a lise. Um outro fator que colabora é a alta liberação de citocinas, como interleucinas IL-6, IL-2 e TNF, podendo levar ainda a atrofia do baço o que impede a renovação linfocitária. O micofenolato realiza efeitos citostáticos nos linfócitos T e B inibindo seu processo de replicação através da cessação da síntese de nucleotídeos de guanossina (FLEURY, M, K, A., 2020). A sugestão da retirada do micofenolato, um antimetabolito, pode ser explicada e sustentada pela presença de linfopenia, frequente em infecções virais (KANT S, et al., 2020). Os glicocorticoides que atuam na bloqueando os genes pro-inflamatórios e inibem a síntese das citocinas pró-inflamatórias, além da inibição das secreção dessas citocinas, foram aumentados em 12%. (VALDOLEIROS SR, et al., 2021).

Gráfico 01 - Esquemas de imunossupressão de manutenção dos pacientes receptores de transplante renal diagnosticados com Covid-19 em 2021 em um hospital de nível terciário, n = 73.



TAC - Tacrolimus; MFS - Micofenolato Sódico; MMF - Micofenolato Mofetil; PRED - Prednisona; SIRO - Sirolimus; AZA - Azatioprina; CICLO - Ciclosporina.

Fonte: Andrade SM, et al., 2024.

Tabela 3 - Modificações na imunossupressão de manutenção de receptores de transplante renal diagnosticados com Covid-19 em 2021 em um hospital de nível terciário, n = 73.

Variável	Total	Não óbito	Óbito
Modificação da imunossupressão	(n=73)		
Não	25	23 (31,5%)	2 (2,7%)
Sim	25	20 (27,4%)	5 (6,8%)
Não relatado	23	9 (12,3%)	14 (19,2%)
Classificação da modificação	(n=25)		
Redução do antimetabolito	10	10 (40,0%)	0 (0,0%)
Retirada do antimetabolito	7	3 (12,0%)	4 (16,0%)
Redução do mTOR	3	2 (8,0%)	1 (4%)
Aumento de corticosteroides	3	3 (12,0%)	0 (0%)
Redução do ICN	2	2 (8,0%)	0 (0,0%)

Fonte: Andrade SM, et al., 2024.

A maioria dos pacientes internados necessitaram de oxigenação em algum momento. Acerca dos medicamentos, os fármacos que mais apareceram entre os relatados foram corticoides (15,07%) como prednisona e dexametasona, azitromicina (13,70%) e ivermectina (10,96%). Outros fármacos e recursos também foram utilizados como outros antibióticos (8,22%), uso de oxigênio (10,96%), capacete elmo (4,11%) e hidroxiclороquina (2,74%).

Maior parte destes dados não foi detectado nos prontuários (66%), esse fato se dá pela natureza retrospectiva do trabalho. Campise M, et al. (2021) relata que indivíduos hospitalizados foram tratados com dexametasona, dado que vai ao encontro ao nosso estudo, sendo os corticoides utilizados a fim de amenizar a tempestade de citocinas. Viu-se que a hidroxiclороquina não tem benefícios, nem êxito sobre os níveis de mortalidade sendo seu uso descontinuado no estudo de Tavares et al., 2021 (TAVARES J, et al., 2021).

A **Tabela 3** e figura 01 é mostra aumento na média dos valores de Cr e diminuição da TFG após infecção por Covid-19, em comparação à média dos valores anteriores. A respeito do marcador Cr, no grupo não óbito houve uma média de Cr 1,36 antes ao acometimento por SARS-Cov-2 e 1,70 após, e no grupo óbito 1,74 antes e 2,45 após. No entanto, observou-se valor significativo ($p < 0,05$) apenas no grupo não óbito. Acerca da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) foi observado no grupo não óbito média antes SARS-CoV-2 de 65,1 e após infecção 55,6, com diferença significativa ($p < 0,05$). No grupo óbito houve diminuição significativa ($p < 0,05$) após SARS-CoV-2, onde é possível visualizar média de 50,2 antes e 43,8 após a infecção. O estudo realizado em 2020 por D'agnoluzzo TZ, et al. (2022) na mesma instituição em que nosso estudo ocorreu, mostrou média de Cr basal associada ao maior risco de óbito, onde os pacientes que evoluíram ao óbito obtiveram maiores valores de Cr, ferritina, fibrinogênio, D-dímero e proteína C reativa na admissão.

Frente a uma infecção viral as respostas imunes são ativadas, e com o aumento do nível de carga viral pode-se levar a uma sepse viral, liberando altos níveis de citocinas de inflamação como resposta de contenção viral. As citocinas são em maioria Interleucina 6, Interleucina 1, Interleucina 8 e diversas quimiocinas atraentes de células T, Natural Killer e fagócitos. Além desses fatores há, na infecção por SARS-CoV-2, uma diminuição da resposta de Interferons do tipo 1, que são facilitadores da imunidade contra vírus e por outro lado elevação de TNF-alfa que é fator de necrose tumoral, comprometendo a função celular por necrose (AZZI Y, et al., 2021).

Os mediadores da inflamação desencadeada por Covid-19 podem estar por trás da piora da função renal (ATIQUZZAMAN M, et al., 2023). Matyushin N, et al. 2023 encontrou níveis maiores de Cr após recuperação da Covid-19 indo de $78,4 \pm 6,4$ antes da infecção para $87,5 \pm 7,7$ após, com pacientes da população geral. Um outro estudo mostrou que a TFG diminuiu em 2,96 no intervalo de 1 ano após infecção pela doença, o equivalente a 0,25 por mês, o que se mostrou maior diminuição em pacientes internados. Somado com o ataque viral pelo SARS-Cov-2 diretamente nas células tubulares via ECA2 fatores como hipóxia e aumento da coagulação parecem contribuir para a lesão renal, revelando um papel importante da insuficiência renal na Covid-19 como fator de mortalidade (CAILLARD S, et al., 2021).

Os efeitos das citocinas juntamente com a angiotensina 2 aumentada podem desenvolver uma exacerbação da cascata coagulatória levando a um estado de coagulopatia comprometendo também a microcirculação pela possibilidade de formação de trombos de fibrina e plaquetas (NG J, H, et al., 2021). Ao comparar RTR com e sem recuperação pós Covid-19, um estudo revelou que pacientes sem recuperação completa apresentaram menor valor de TFG na admissão, 3 meses e 6 meses após Covid-19 evidenciando que RTR necessitam de rigoroso e frequente monitoramento das funções renais, apresentando maior risco de rejeição do enxerto, grupo que se beneficia com estratégias preventivas (BAJPAI D, et al., 2021). Mais um fator que pode estar atrelado a mortalidade em Covid-19 grave é a insuficiência do aloenxerto antes da infecção, fator que leva a um desequilíbrio hídrico e eletrolítico assim como comprometimento por tensão nos vasos, aumentando o risco de causar anemia renal e hipoproteïnemia. Ademais um estudo mostrou melhora na função renal após 1 mês de covid19 grave em detrimento a pré-infecção, onde se observou uma não melhora da função do aloenxerto em Covid-19 não grave (LUO H, et al., 2024).

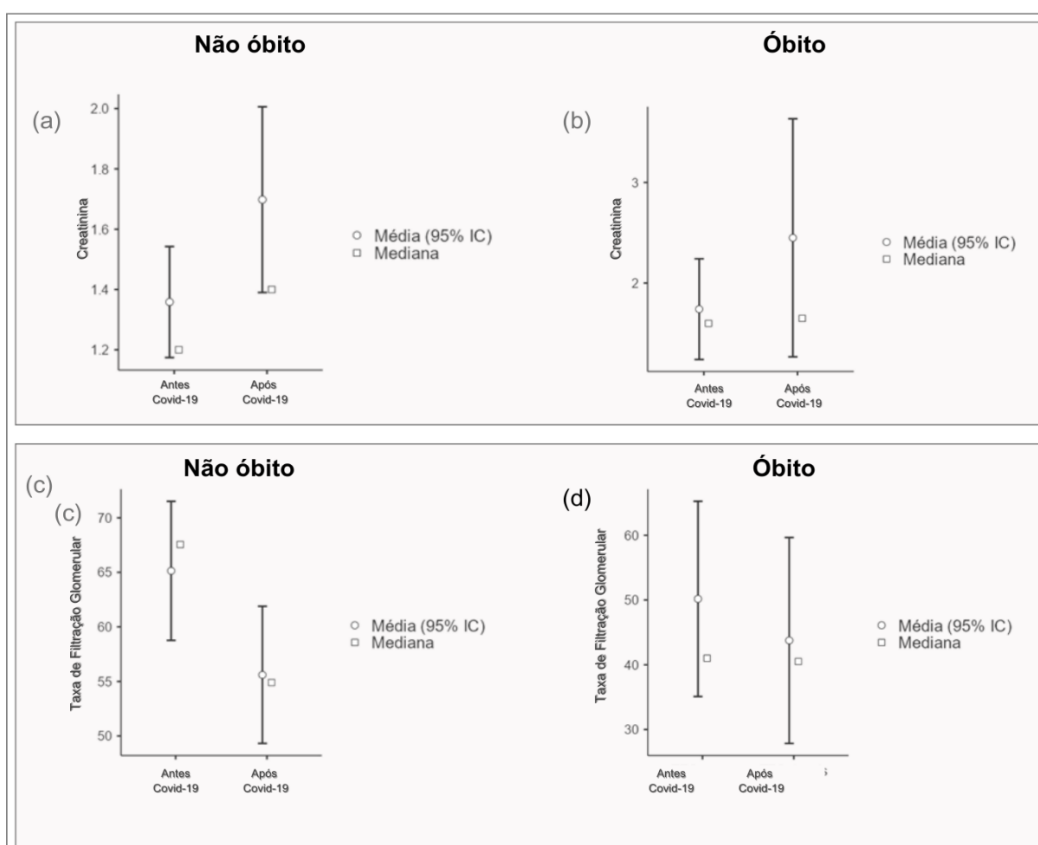
Tabela 3 - Análise dos valores de Cr (mg/dL) e TFG (ml/min/1,73m²) antes e após Covid-19 em receptores de transplante renal diagnosticados com Covid-19 em 2021 em um hospital de nível terciário, n = 62-

	Cr antes Covid-19	Cr após Covid-19	gl	p	TFG antes Covid-19	TFG após Covid-19	gl	p
Não óbito (n=50)	1,36 ± 0,66	1,70 ± 1,11	49	< .001	65,1 ± 23,0	55,6 ± 22,7	49	< .001
Óbito (n=12)	1,74 ± 0,88	2,45 ± 2,09	11	0,090	50,2 ± 26,6	43,8 ± 28,1	11	0,029

Teste t de student para amostras pareadas.

Fonte: Andrade SM, et al., 2024.

Figura 01 - Representação gráfica dos valores de Cr e TFG antes e após Covid-19 em receptores de transplante renal diagnosticados com Covid-19 em 2021 em um hospital de nível terciário, n = 62.



(a) Creatinina sérica antes e após Covid-19 para não óbito (p < .001) (b) Creatinina sérica antes e após Covid-19 para óbito (p>0,05) (c) TFG antes e após Covid-19 para não óbito (p < .001) (d) TFG antes e após Covid-19 para óbito (p<0,05).

Fonte: Andrade SM, et al., 2024.

A **Tabela 2** acima mostra que todos os pacientes ambulatoriais evoluíram com recuperação, porém pacientes internados 15 evoluíram com recuperação e 21 com óbito. Pode-se notar que todos os pacientes que foram a óbito necessitaram de internação hospitalar mostrando diferença significativa em relação ao grupo ambulatorial (p < .001).). Nesse estudo obteve-se uma taxa de mortalidade de 28,8%, esse achado é próximo ao encontrado por Cailard S, et al. (2020) que a mortalidade chegou a 22,8% em RTx, onde para a população em geral obteve-se relato de 10% em Nova York e 26% na Itália. É importante salientar ainda que dentre os pacientes sobreviventes, 2 (dois) evoluíram com perda do enxerto pós infecção por SARS-CoV2, necessitando início de hemodiálise e realistagem para um novo transplante renal. Pode-se salientar que a natureza retrospectiva do estudo mostrou-se como uma limitação para que se pudesse refletir a total realidade dos fatos, assim como a dificuldade encontrada com o acesso aos dados de pacientes de outros estados.

CONCLUSÃO

Os resultados nos informaram uma população majoritariamente masculina, parda, cearense, de faixa etária 28-77 anos, onde pacientes mais velhos e com maior tempo decorrido desde o transplante renal evoluíram mais a óbito. O manejo da imunossupressão envolveu, majoritariamente, a redução ou retirada dos antimitabólitos. Concluiu-se que a discussão acerca do encontrado no estudo e das informações disponíveis na literatura de demais centros brasileiros e internacionais, contribui para o debate mais rico em termos demográficos. Salienta-se ainda que, a pesquisa científica gera no serviço hospitalar um melhor entendimento acerca dos seus pacientes e condutas realizadas acarretando assim a constantes atualizações para melhoria no cuidado ao paciente. Com isso, pacientes receptores de transplante renal necessitam um olhar mais atento à infecção por SARS-CoV-2, onde estudos relatam que não há um consenso acerca do ajuste da imunossupressão, porém há uma conduta majoritária seguida pelas instituições hospitalares.

REFERÊNCIAS

1. ARGENZIANO MG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*, 2020.
2. ATIQUZZAMAN M, et al. Long-term effect of COVID-19 infection on kidney function among COVID-19 patients followed in post-COVID-19 recovery clinics in British Columbia, Canada. *Nephrology Dialysis Transplantation*, p. 2816-2825, 2023.
3. AZZI Y, et al. COVID-19 and Solid Organ Transplantation: A Review Article. *Transplantation*, p. 37–55, 2021.
4. BANERJEE D, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney International*, p. 1076–1082, 2020.
5. BRITO SBP, et al. Immunopathological mechanisms involved in SARS-CoV-2 infection. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2020.
6. CAILLARD S, et al. Um relatório inicial do registo francês SOT COVID sugere elevada mortalidade devido à COVID-19 em receptores de transplantes renais. *Rim internacional*, pag. 1549-1558, 2020.
7. CAMPISE M, et al. COVID-19 Infection in Kidney Transplant Patients: An Italian One Year Single Centre Experience. *Pathogens*, p. 964, 2021.
8. CARBAJO-LOZOYA J, et al. Replication of human coronaviruses SARS-CoV, HCoV-NL63 and HCoV-229E is inhibited by the drug FK506. *Virus Research*, p. 112–117, 2012.
9. CRAVEDI P, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *American Journal of Transplantation*, 2020.
10. D'AGNOLUZZO TZ, et al. Perfil epidemiológico da infecção por COVID-19 em receptores de transplante renal de um centro do nordeste do Brasil e fatores preditivos de mortalidade. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, 2022.
11. FEITOZA TMO, et al. COMORBIDADES E COVID-19. *Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia*, 2020.
12. FLEURY MK. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, 2020.
13. KANT S, et al. The COVID-19 nephrology compendium: AKI, CKD, ESKD and transplantation. *BMC Nephrology*, p. 449, 2020.
14. LOPES RL, et al. Covid-19 e sua relação com a hipertensão arterial sistêmica: uma revisão bibliográfica. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, p. e9230, 2021.
15. LUO H, et al. Allograft function predicts mortality in kidney transplant recipients with severe COVID-19: a paradoxical risk factor. *Frontiers in Immunology*, p. 1335148, 2024.
16. MATYUSHIN N, et al. Investigating kidney function changes in young adults with COVID-19: Serum creatinine level, glomerular filtration rate, and biochemical profile analysis. *Electronic Journal of General Medicine*, 2023.
17. MONTERO C, et al. Impact of immunosuppression regimen on COVID-19 mortality in kidney transplant recipients: Analysis from a Colombian transplantation centers registry. *nefrologia*, p. 757-764, 2023.
18. MOTTA VT. Bioquímica clínica: princípios e interpretações. Editora: Médica Massau, v. 10, 2000. MONTERO, C. et al. Impact of immunosuppression regimen on COVID-19 mortality in kidney transplant recipients: Analysis from a Colombian transplantation centers registry. *Nefrología*, 2022.
19. NG JH, et al. Pathophysiology and Pathology of Acute Kidney Injury in Patients With COVID-19. *Advances in Chronic Kidney Disease*, p. 365–376, 2020.
20. NUNES, JS. Fisiopatologia da diabetes mellitus tipo 1 e tipo 2. *Portugal P*, p. 8-12, 2018.
21. OTO OA, et al. Predicting the outcome of COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *BMC Nephrology*, p. 100, 2021.

22. RENU K, PRASANNA PL.; VALSALA GOPALAKRISHNAN A. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage – A review. *Life Sciences*, v. 255, 2020.
23. Ribeiro AC.; Uehara SCDSA. Hipertensão arterial sistêmica como fator de risco para a forma grave da covid-19: revisão de escopo. *Revista de Saúde Pública*, p.56, 20. 2022.
24. SANYAL S. How SARS-CoV-2 (COVID-19) spreads within infected hosts — what we know so far. *Emerging Topics in Life Sciences*, p.383–390, 2020.
25. TAVARES J, et al. COVID-19 em receptores de transplante renal: o que aprendemos um ano depois? Um estudo de coorte a partir de um centro terciário. *Brazilian Journal of Nephrology*, 2022.
26. UMANA RIVAS M. Perfil dos transplantados renais em Centro Transplantador de Brasília: motivos para a conversão da imunossupressão, 2022.
27. VALDOEIROS SR, et al. Prevenção e tratamento de infecções na terapêutica de doenças autoimunes, *Acta Med Port*, 2021.
28. ZHANG XY, et al. Biological, clinical and epidemiological features of COVID-19, SARS and MERS and AutoDock simulation of ACE2. *Infectious Diseases of Poverty*, p. 99, 2020.
29. ZOU, X. et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals te potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Frontiers of Medicine*, p. 185–192, 2020.