

O transplante de órgãos e a COVID-19*

Valter Duro Garcia^I, Paulo Manuel Pêgo-Fernandes^{II}

Instituto do Coracao, Hospital das Clinicas HCFMUSP,
Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR

A pandemia da síndrome respiratória aguda grave ocasionada pelo coronavírus (SARS-CoV-2) transformou o mundo. Até 16 de maio de 2021, havia infectado 162,2 milhões de indivíduos (2,1% da população), sendo 15,5 milhões no Brasil (7,3% da população) e causado a morte de 3,36 milhões dos infectados, 432.628 no Brasil.¹ No nosso país, portanto, a mortalidade foi de 2/1.000 da população e a letalidade foi de 2,8% dos infectados. Este cenário afetou negativamente a economia de muitos países, ocasionando grandes prejuízos, e até mesmo a falência de milhares de empresas, deixando milhões de trabalhadores desempregados. Com o distanciamento e o isolamento social necessários devido a essa pandemia, o convívio entre as pessoas, as atividades escolares e laborais não essenciais, as reuniões e os congressos também foram afetados. Os transplantes de órgãos não poderiam ficar imunes à doença do coronavírus (COVID-19), e as atividades de doação e transplante e os pacientes transplantados também foram afetados de várias formas, conforme é apresentado a seguir.

Formas de impacto da COVID-19 nas atividades de doação e transplante e nos pacientes transplantados:

- 1) Nas atividades de doação e transplante e na lista de espera:
 - a. Diminuição do número de doadores devido à diminuição da notificação e aumento da contraindicação;
 - b. Diminuição no número de transplantes, variando com o órgão transplantado e com o tipo de doador, se vivo ou falecido;
 - c. Diminuição no ingresso e aumento na mortalidade dos pacientes em lista de espera;

- d. Alteração nas atividades dos Centros de Transplante: com manutenção, diminuição ou até mesmo suspensão temporária da realização de transplantes;
- e. modificação no acompanhamento ambulatorial dos pacientes transplantados, passando grande parte dos pacientes a ser atendidos por teleconsulta.

2) Nos pacientes transplantados:

- a. Aumento de mortalidade;
- b. Aumento na letalidade;
- c. Aumento na morbidade;
- d. Diminuição na resposta imunológica à vacinação.

A COVID-19 teve impacto imediato nas atividades de doação e transplante nos países mais afetados. Nos Estados Unidos, Espanha, França, Holanda e Reino Unido houve diminuição entre 36% e 90% nas taxas de doação e transplante durante os meses de pico da primeira onda da COVID-19.² Esse impacto nas taxas de doação e transplante foi regional como, por exemplo, Nova Iorque e o norte da Itália foram mais afetados, e foi temporal, havendo retomada das atividades com o abrandamento da pandemia na região.^{3,4}

No Brasil em 2020, comparado com 2019, houve queda de 13% na taxa de doadores.⁵ A queda nas taxas de doação ocorreu tanto por diminuição da notificação de potenciais doadores, quanto por aumento do número de contraindicações para o transplante. A diminuição da notificação de potenciais doadores pode ter ocorrido por:

^IDiretor do Departamento de Transplante de Rim e de Pâncreas da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre (RS), Brasil. Doutor em Nefrologia Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR.
^{II}<https://orcid.org/0000-0002-7394-1501>

^{II}Professor titular, Programa de Cirurgia Torácica, Instituto do Coracao, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR.
^{II}<https://orcid.org/0000-0001-7243-5343>

*Este editorial foi previamente publicado em inglês no periódico São Paulo Medical Journal, volume 139, edição número 4, julho e agosto de 2021 (<https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.139420052021>).

- a) Diminuição no número de leitos de unidades de terapia intensiva (UTI)/emergência disponíveis para os potenciais doadores em morte encefálica ocupados por pacientes com COVID-19;²
- b) Temor da população em levar familiares com doenças graves para hospitais, pelo risco de adquirir a COVID-19, com aumento de óbitos em casa;
- c) Diminuição dos casos de trauma craniano, tanto por acidente de trânsito como por arma de fogo.²

O aumento do número de contraindicações para o transplante pode ter ocorrido por uma série de fatores, principalmente no início da pandemia, incluindo:

- a) Não realizar o teste reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) COVID-19 antes da remoção dos órgãos em alguns locais;
- b) Não ter o resultado do teste RT-PCR COVID-19 antes da remoção dos órgãos em outros locais;
- c) Potenciais doadores com exposição à COVID-19 ou com quadro respiratório, independente do resultado do teste de RT-PCR para COVID-19, foram previamente excluídos;⁶
- d) Limitações do transporte aéreo levando à diminuição do intercâmbio de órgãos entre regiões, em decorrência de tempos de isquemia fria prolongados.⁷

A queda na taxa de transplantes também variou com o tipo de órgão, sendo maior nos transplantes de pulmão e de rim e menor nos transplantes de fígado e coração, e com o tipo de doador, sendo mais expressiva nos transplantes com doador vivo. Por ser um procedimento eletivo, muitos foram adiados, evitando o risco de contaminação do doador durante a investigação e a remoção do órgão.^{2,8}

No Brasil, em 2020, houve queda nas taxas de transplante de fígado (10%), pâncreas (13%), coração (17%), rim (25%) e pulmão (39%). A diminuição do número de transplantes com doador vivo foi maior no rim (64%) que no fígado (13%). Houve também variação temporal, pois a pandemia atingiu os estados em tempos diferentes, e regional, como por exemplo no transplante renal, que diminuiu 8% na Região Centro-oeste e 80% na Região Norte, a mais atingida pela pandemia.⁵

A análise da lista de espera é um pouco mais complexa, pois, com a diminuição dos transplantes acumularam-se pacientes em lista, entretanto o ingresso em lista também caiu, visto que muitos pacientes tiveram sua investigação adiada.² Também, em muitos centros, uma parte dos pacientes, principalmente nos transplantes não vitais, como os de rim e de pâncreas, passaram da categoria ativos para inativos, para evitar o transplante na fase mais grave da pandemia. No Brasil, por exemplo, foi observada queda no ingresso em lista de 18% no fígado e 13% no rim e um aumento na

mortalidade em lista de 27% no rim (passando de 5,2% para 6,6%) e de 5% no fígado em 2020.⁵

Os centros de transplante, de acordo com os riscos para os potenciais receptores, para os doadores vivos e para os profissionais e, também, de acordo com as condições dos hospitais, mantiveram as suas atividades, reduzindo-as, realizando transplantes apenas em casos especiais, ou suspendendo-as temporariamente.⁹ No Brasil, a maioria dos centros de transplante renal das regiões Norte e Nordeste suspendeu as suas atividades no primeiro semestre de 2020, enquanto essa medida foi adotada pelos centros de transplante renal da Região Sul no terceiro trimestre.

Algumas sociedades e organizações de transplante estabeleceram recomendações para o manejo do transplante, incluindo para a suspensão e o reinício dos transplantes e para aumentar a segurança dos receptores e dos doadores vivos.^{2,9}

Talvez o único legado positivo da pandemia da COVID-19 no transplante seja o emprego da telemedicina, com autorização do Conselho Federal de Medicina (CFM) e ressarcimento pelo Ministério da Saúde (MS) e convênios para o acompanhamento ambulatorial dos receptores, para diminuir o risco de transmissão da infecção para essa população de pacientes. Essa medida foi benéfica não apenas na prevenção da transmissão viral, mas simplificou o atendimento de pacientes residindo em locais distantes, e deveria permanecer após a pandemia.

As duas primeiras publicações analisando o impacto da COVID-19 em pacientes transplantados de rim forneceram resultados conflitantes. A primeira série publicada em Wuhan na China em março de 2020, que relatou cinco casos da COVID-19 em transplantados renais, ocorridos em fevereiro, com boa evolução, sem nenhuma morte, concluiu que a COVID-19 não era grave nessa população e que os inibidores de calcineurina poderiam bloquear a ação do SARS-CoV-2.¹⁰ Já a segunda série publicada pelo grupo do Hospital Montefiore de Nova Iorque em abril de 2020 analisou 36 transplantados renais afetados pela COVID-19 em março, e 10 destes faleceram, concluindo que a letalidade nos transplantados (28%) foi maior do que a da população geral (1%-5%), e da dos idosos com mais de 70 anos (8%-15%).¹¹

Segundo alguns autores, a modulação dos imunossuppressores pode ser prejudicial ou benéfica, dependendo do estágio clínico da infecção em transplantados. No início da infecção, a imunossupressão forte pode afetar adversamente a imunidade específica, levando a controle inadequado da carga viral e detecção prolongada do ácido ribonucleico (RNA) viral após o início da doença. Nos períodos mais tardios da doença, as drogas imunossupressoras poderiam ser benéficas para suprimir os processos pró-inflamatórios, mantendo a inativação funcional do sistema imune.² Entretanto, a grande

maioria das séries mostrou elevada mortalidade nos pacientes transplantados infectados pela COVID-19. Uma metanálise¹² de 37 artigos sobre COVID-19 em transplantados mostrou mortalidade de 18,6%. Uma publicação do Hospital do Rim em São Paulo analisando 11.875 receptores de transplante renal seguidos em ambulatório, dos quais 491 adquiriram a COVID-19, registrou a taxa de letalidade de 28,5%, sendo de 6% nos jovens sem comorbidade e de 41% nos idosos com comorbidades, demonstrando que imunossupressão, idade e comorbidade são fatores de risco importantes nessa população. No mesmo estudo foi observado que entre os pacientes que se recuperaram da COVID, 19% apresentaram disfunção permanente do enxerto e 4% perda do enxerto.¹³

O transplante de candidatos infectados e a utilização de órgãos de doadores com COVID-19 são atualmente recomendados somente após resolução dos sintomas clínicos e com RT-PCR (-). Relatos de casos de órgãos de doadores assintomáticos com RT-PCR(+), transplantados inadvertidamente, sem transmissão para o receptor,¹⁴ podem indicar o potencial uso de doadores RT-PCR(+) para procedimentos salvadores de vida, especialmente quando se tiver maior conhecimento sobre a correlação entre positividade do RT-PCR e infectividade.² Há apenas um relato de transmissão por meio de doador infectado com COVID-19 para receptor de pulmão.¹⁴

Estudos iniciais com a vacinação para a COVID-19 em pacientes transplantados renais mostraram, como ocorre com a vacinação para o vírus influenza, uma menor resposta imunológica. Em dois estudos, com 436 e 242 pacientes transplantados, entre 20 e 28 dias após a primeira dose de vacinas RNA mensageiro (mRNA), apenas 17% e 11% apresentaram resposta sorológica.^{15,16} A continuidade desses estudos^{17,18} mostrou que, após a segunda dose dessas vacinas em 658 e 205 pacientes, a resposta sorológica foi de 54% e 48%, enquanto que a do grupo controle foi de 100%. Em três estudos realizados em Israel,¹⁹⁻²¹ em transplantados de rim (136), fígado (80) e pulmão (180) a resposta sorológica foi respectivamente de 37,5%, 47,5% e 18%.

Esses dados, se confirmados por outros estudos, sugerem que estratégias alternativas devem ser utilizadas nesses pacientes, como um maior número de doses ou a suspensão do micofenolato por alguns dias antes e após a vacina, ou a mudança temporária para azatioprina ou inibidor da proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR), que parece ter apresentado melhor resposta sorológica à vacina, o que necessita ser confirmado.

Assim, o transplante de órgãos também foi afetado de forma dramática pela COVID-19, tanto nas atividades de transplante como na gravidade, com elevada morbimortalidade e, também, na resposta à vacinação.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. Geneva: WHO. 2021. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acessado em 2021 (24 mai).
2. Danziger-Isakov L, Blumberg EA, Manuel O, Sester M. Impact of COVID-19 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2021;21(3):925-37. PMID: 33319449; <https://doi.org/10.1111/ajt.16449>.
3. Angelico R, Trapani S, Manzia TM, et al. The COVID-19 outbreak in Italy: Initial implications for organ transplantation programs. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1780-4. PMID: 32243677; <https://doi.org/10.1111/ajt.15904>.
4. Cholankeril G, Podboy A, Alshuwaykh OS, et al. Early impact of COVID-19 on solid organ transplantation in the United States. *Transplantation.* 2020;104(11):2221-4. PMID: 32675741; <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003391>.
5. Registro Brasileiro de Transplantes (RBT). Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2013-2020). Available from: https://site.abto.org.br/wp-content/uploads/2021/03/rbt_2020_populacao-1-1.pdf. Acessado em 2021 (24 mai).
6. Domínguez-Gil B, Coll E, Fernández-Ruiz M, et al. COVID-19 in Spain: Transplantation in the midst of the pandemic. *Am J Transpl.* 2020;20(9):2593-8. PMID: 32359194; <https://doi.org/10.1111/ajt.15983>.
7. Strauss AT, Cartier D, Gunning BA, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on commercial airlines in the United States and implications for the kidney transplant community. *Am J Transplant.* 2020;20(11):3123-30. PMID: 32860307; <https://doi.org/10.1111/ajt.16284>.
8. Lentine KL, Vest LS, Schnitzler MA, et al. Survey of US Living Kidney Donation and Transplantation Practices in the COVID-19 Era. *Kidney Int Reports.* 2020;5(11):1894-905. PMID: 32864513; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.08.017>.
9. Boyarsky BJ, Po-Yu Chiang T, Werbel WA, et al. Early impact of COVID-19 on transplant center practices and policies in the United States. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1809-18. PMID: 32282982; <https://doi.org/10.1111/ajt.15915>.
10. Zhang H, Chen Y, Yuan Q, et al. Identification of Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019. *Eur Urol.* 2020;77(6):742-7. PMID: 32249089; <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.030>.
11. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2475-7. PMID: 32329975; <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011117>.
12. Raja MA, Mendoza MA, Villavicencio A, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of current literature [Internet]. *Transplant Rev (Orlando).* 2021;35(1):100588. PMID: 33246166; <https://doi.org/10.1016/j.tre.2020.100588>.

13. Cristelli MP, Viana LA, Dantas MTC, et al. The Full Spectrum of COVID-19 Development and Recovery Among Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021. Epub ahead of print. PMID: 33988335; <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003751>.
14. Hong HL, Kim SH, Choi DL, Kwon HH. A case of coronavirus disease 2019–infected liver transplant donor. *Am J Transplant*. 2020;20(10):2938-41. PMID: 32400013; <https://doi.org/10.1111/ajt.15997>.
15. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA*. 2021. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.7489>.
16. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al. Weak anti-SARS-CoV-2 antibody response after the first injection of an mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2021;99(6):1487-9. PMID: 33775674; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.03.014>.
17. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients [Internet]. *JAMA*. 2021;325(17):1784-6. PMID: 33720292; <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4385>.
18. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int*. 2021;99(6):1498-500. PMID: 33887315; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.04.005>.
19. Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-Cov-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant*. 2021. Epub ahead of print. PMID: 33866672; <https://doi.org/10.1111/ajt.16615>.
20. Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021:S0168-8278(21)00255-5. Epub ahead of print. PMID: 33892006; <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.020>.
21. Shostak Y, Shafran N, Heching M, et al. Correspondence Early humoral response among lung transplant recipients vaccinated with BNT162b2 vaccine. *Lancet Respir Med*. 2021:S2213-2600(21)00184-3. Epub ahead of print. PMID: 33964244; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00184-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00184-3).