




Impacto da Imunossupressão na Gravidade da Infecção por Sars-CoV-2 em Transplantados Renais


Tainá Veras de Sandes-Freitas^{1,2} , Lúcio Requião-Moura^{3,4} , Hélio Tedesco-Silva^{3,4} 

1. Universidade Federal do Ceará , Fortaleza (CE), Brasil.

2. Hospital Geral de Fortaleza , Fortaleza (CE), Brasil.

3. Universidade Federal de São Paulo , São Paulo (SP), Brasil.

4. Fundação Oswaldo Ramos , Hospital do Rim, São Paulo (SP), Brasil.

 https://doi.org/10.53855/bjt.v25i4.474_PT

Autora correspondente:
taina.sandes@gmail.com

Editora de Seção:
Ilka de Fátima S F Boin

Recebido:
Jun. 19, 2022

Aprovado:
Jul. 14, 2022

Conflito de interesse:
Nada a declarar.

Como citar:
Sandes-Freitas TV, Requião-Moura L, Tedesco-Silva H. Impacto da Imunossupressão na Gravidade da Infecção por Sars-CoV-2 em Transplantados Renais. BJT. 2022.25(04):e0122 https://doi.org/10.53855/bjt.v25.i4.474_PT

eISSN
2764-1589



Resumo: Os pacientes transplantados renais apresentam elevada taxa de letalidade após a infecção por síndrome respiratória aguda grave 2 (Sars-CoV-2). Além disso, a resposta imune vacinal é menor e menos duradoura, o que os torna mais susceptíveis a formas graves, mesmo quando vacinados. As evidências sugerem que, além da idade avançada e da elevada prevalência de comorbidades frequentemente associadas a pior prognóstico, como diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares, a imunossupressão prolongada exerce um efeito independente sobre os desfechos. De fato, a resposta imune adaptativa celular e humoral, a qual está inibida pela imunossupressão, é passo fundamental para a resolução da infecção por Sars-CoV-2. Por outro lado, a inibição linfocitária poderia modular a produção aberrante de citocinas pró-inflamatórias que resultam no grave comprometimento pulmonar, amenizando a gravidade do quadro. Além disso, alguns fármacos imunossupressores possuem propriedades antivirais, potencialmente aplicáveis ao coronavírus. Essa revisão narrativa teve como objetivo discutir as evidências disponíveis sobre o impacto dos fármacos imunossupressores sobre os desfechos da Covid-19 em transplantados renais.

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

INTRODUÇÃO

As evidências acumuladas desde o início da pandemia de Covid-19 têm demonstrado que os pacientes transplantados renais infectados pelo síndrome respiratória aguda grave 2 (Sars-CoV-2) apresentam elevada mortalidade. Quando considerados os primeiros dois anos da pandemia, 2020 e 2021, a taxa de letalidade entre indivíduos transplantados nos diversos registros mundiais esteve em torno de 20 a 25%, o que representava de seis a oito vezes a letalidade reportada para a população não transplantada (3 a 5%). Mais recentemente, com quase 80% da população brasileira com esquema vacinal completo (duas ou três doses) e predominância da variante Ômicron, a letalidade entre transplantados no Brasil é de cerca de 9 a 10%, o que representa 20 vezes a taxa reportada para a população não transplantada (0,3 a 0,6%).¹⁻³

É sabido que pacientes transplantados renais são acometidos por múltiplas comorbidades, as quais têm conhecido impacto negativo nos desfechos da Covid-19, como disfunção renal, hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, doenças cardiovasculares e obesidade, além da idade avançada,⁴ entretanto as evidências sugerem que algum fator fora a idade e as comorbidades tem influenciado negativamente nos desfechos desses pacientes. Como exemplo disso, pacientes transplantados renais acompanhados no Hospital do Rim, em São Paulo (SP), diagnosticados com Covid-19 foram comparados com indivíduos infectados entre os habitantes do estado de São Paulo estratificados por grupos etários. Em todos os

grupos, a taxa de letalidade dos transplantados foi significativamente superior, mesmo no grupo etário de 20 a 29 anos, no qual se espera prevalência de comorbidades mais baixa.⁵

Em outro estudo brasileiro, receptores de transplante renal foram comparados com indivíduos portadores de doença renal crônica dialítica pareados por idade, sexo, etnia, índice de massa corporal, presença de comorbidades e localização geográfica do centro. Como resultado, os transplantados apresentaram risco de morte em 30 dias 6% maior a cada dia de seguimento após o diagnóstico.⁶

Além do pior desfecho clínico após a infecção pelo novo coronavírus, os pacientes transplantados apresentam prolongamento da eliminação viral e menor resposta vacinal, notadamente menores taxas de soroconversão e declínio mais rápido dos títulos de anticorpos neutralizantes quando comparados à população geral.^{5,7-10} Como resultado, evidências recentes demonstram que pacientes transplantados que receberam uma ou duas doses de vacina contra o Sars-CoV-2 têm desfechos clínicos semelhantes aos de pacientes não vacinados, o que reforça a necessidade de doses complementares nesse grupo de indivíduos.¹¹

As evidências levam-nos à hipótese de que há um provável efeito independente dos fármacos imunossupressores em influenciar os desfechos da infecção pelo Sars-CoV-2, seja por desregular e prolongar a replicação viral, modular a produção de citocinas e a inflamação decorrente da resposta imune adaptativa celular, reduzir a resposta imune humoral, seja por algum outro efeito ainda a ser explorado.¹² Ressalta-se que outros fatores não relacionados diretamente ao efeito modulador da carga viral e da resposta imune podem impactar os desfechos da Covid-19. Como exemplo, algumas classes de fármacos estão associadas à maior incidência de linfopenia e de coinfeções, as quais estão implicadas em pior prognóstico da Covid-19.^{13,14}

Apesar da maior taxa de letalidade geral, deve-se destacar que, quando os pacientes imunossuprimidos que necessitaram de hospitalização foram comparados com pacientes imunocompetentes igualmente graves, não parece haver diferenças na mortalidade, o que torna ainda mais intrigante a compreensão sobre o papel da imunossupressão nos desfechos, reforçando a ideia de que o efeito da imunossupressão é determinante nas fases iniciais da doença.¹⁵⁻¹⁹

Nessa revisão narrativa, são exploradas as evidências disponíveis acerca do potencial impacto dos fármacos imunossupressores comumente utilizados no transplante renal nos desfechos da infecção pelo Sars-CoV-2, com foco em compreender o papel modulador da imunossupressão sobre os desfechos da Covid-19.

RESPOSTA IMUNE À INFECÇÃO POR SARS-COV-2

Para que possamos explorar o impacto dos fármacos imunossupressores na Covid-19, é fundamental uma breve revisão sobre a resposta imune à infecção pelo Sars-CoV-2.

Para exercer seu efeito patogênico, o Sars-CoV-2 é internalizado nas células-alvo por meio da interação entre a proteína S viral e os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) das células. Dentro dos endossomos das células infectadas, o RNA é replicado e novos vírions são produzidos e liberados da célula por exocitose para, em seguida, infectar novas células. Após a fase inicial de replicação viral, o sistema imune inato é desencadeado como primeira linha de defesa, com liberação de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon-gama (IFN- γ) e interleucinas 1, 6 e 18 (IL-1, IL-6, IL-18). A seguir, a resposta imune adaptativa é iniciada, com duas respostas principais:

- produção de linfócitos T citotóxicos e produção de citocinas, como IL-2, IFN- γ e TNF- α ;
- diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos e produção de anticorpos neutralizantes.²⁰

A ocorrência de formas graves da Covid-19 está relacionada à desregulação da resposta imune inata e adaptativa, com redução da atividade de IFN tipo I e, por consequência, inadequado controle da replicação viral; produção aberrante de citocinas, gerando hiperinflamação (tempestade de citocinas); linfopenia e exaustão celular, comprometendo a resposta das células NK e dos linfócitos T e B; desregulação da resposta mieloide, com produção excessiva e aberrante de células dendríticas, monócitos e neutrófilos; e heterogeneidade da resposta imune adaptativa à infecção natural e às vacinas.²¹

Ressalta-se que a resposta imune adaptativa é o alvo principal dos fármacos imunossupressores, os quais têm o objetivo primordial de prevenir rejeições por meio da contenção da ativação linfocitária e da produção de anticorpos.

GLOBULINA ANTITIMÓCITO DE COELHO (TIMOGLOBULINA)

A globulina antitimócito de coelho (ATG, timoglobulina) é um anticorpo policlonal que exerce seu efeito imunossupressor predominantemente pela depleção de linfócitos T por lise celular, apoptose e opsonização. Além disso, a timoglobulina induz a apoptose de células B e NK.²²

Uma vez que a linfopenia foi consistentemente associada a pior prognóstico em pacientes com Covid-19, a restrição ao uso desse fármaco como terapia de indução durante a pandemia foi amplamente discutida nos centros de transplante ao redor do mundo.¹³ Por outro lado, a terapia de indução com ATG está potencialmente associada à menor incidência de função tardia do

enxerto e garante um regime imunossupressor inicial de maior eficácia na prevenção de rejeição aguda, com menor necessidade de tratamentos posteriores com altas doses de esteroides e/ou ATG e menor tempo de hospitalização.^{23,24}

As escassas evidências disponíveis sugerem que o uso de ATG em protocolos de indução ou tratamento de rejeição durante a pandemia da Covid-19 é seguro e não deve ser evitado ou postergado em pacientes sem infecção.^{25,26} Não há descrição sobre o uso de ATG em pacientes com infecção ativa sintomática por Sars-CoV-2, entretanto dois estudos brasileiros reportaram o uso de ATG como terapia de indução em indivíduos assintomáticos submetidos a transplante com reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) positiva para Sars-CoV-2. Em ambas as coortes, os desfechos clínicos foram favoráveis.^{27,28}

CORTICOIDES

Um dos principais mecanismos imunossupressores dos corticoides, utilizados frequentemente nos regimes imunossupressores de manutenção, é a inibição da atividade do fator citoplasmático kappa B (NF- κ B), responsável pela ativação da síntese de DNA de diversas citocinas, como a IL-2, a qual induz a proliferação dos linfócitos T.²⁹ Em altas doses, os corticoides podem agir por mecanismos independentes da ligação ao receptor intracelular, afetando as propriedades físico-químicas das membranas celulares das células inflamatórias. Os corticoides têm ainda potente ação anti-inflamatória, modulando células T, monócitos e macrófagos, reduzindo a produção de mediadores pró-inflamatórios produzidos por essas células e estimulando a liberação de mediadores anti-inflamatórios, bem como suprimindo fatores de coagulação.³⁰

Estudos anteriores com Sars-CoV e síndrome respiratória do Oriente Médio (Mers-CoV) apontaram para maior mortalidade em pacientes tratados em uso de esteroides, com aumento do risco de infecção secundária e prolongamento da eliminação viral. Quanto ao Sars-CoV-2, a literatura é controversa, e o efeito do esteroide parece estar associado à fase da doença e à gravidade.³¹ Enquanto evidências sugerem o benefício de utilizar corticoide em pacientes com formas graves da Covid-19, notadamente aqueles em ventilação mecânica,³² outros estudos demonstram prolongamento da carga viral e pior prognóstico quando o fármaco é usado nas fases iniciais e em pacientes com formas não graves da doença.³³

Ressalta-se que os dados citados se referem ao uso de esteroide em altas doses e por curto período, semelhantemente aos esquemas adotados no tratamento de episódios de rejeição. As evidências quanto ao uso crônico de esteroides nas baixas doses tradicionalmente empregadas nos regimes de manutenção, como 5 mg de prednisona ao dia, são escassas. Uma análise do registro multicêntrico brasileiro de Covid-19 em transplantados renais sugeriu efeito protetor do uso de esteroides como parte do regime imunossupressor de manutenção, com menor risco de morte em 28 dias, entretanto esse foi um preditor de menor peso, ou seja, a magnitude do seu efeito protetor foi bastante inferior à de outros preditores. Além disso, apenas 6% da coorte estava em regimes livres de esteroides, fazendo com que essa variável seja analisada com cautela.³⁴

INIBIDORES DE CALCINEURINA: CICLOSPORINA E TACROLIMO

Ciclosporina e tacrolimo exercem seu efeito imunossupressor por inibirem a atividade fosfatase da proteína citoplasmática calcineurina (ICN), evitando a transcrição gênica de interleucinas inflamatórias, sobretudo IL-2, e prevenindo a consequente ativação dos linfócitos T. Para que ocorra esse efeito, a ciclosporina e o tacrolimo ligam-se às proteínas citoplasmáticas ciclofilina e FKBP, respectivamente, formando complexos que inibem a atividade da calcineurina.³⁵

À semelhança do que é descrito para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), estudos *in vitro* indicam ligação do Sars-CoV às imunofilinas ciclofilina e FKBP durante o processo de internalização na célula-alvo. Assim, os ICN seriam potenciais competidores pela ligação a essas proteínas, e esse efeito resultaria em redução da replicação viral.^{36,37} Adicionalmente, foi também demonstrado, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, que a ciclosporina induz uma potente resposta imune antiviral induzindo a liberação de IFN-lambda dependente do fator regulador 1 de IFN (IFN tipo III), resultando em reprogramação antiviral gene-dependente estimulada por IFN do epitélio pulmonar, com preservação da função de barreira após a infecção por Mers-CoV.³⁸ O efeito antiviral foi também demonstrado para o Sars-CoV-2 em experimentos *in vitro/ex-vivo* e *in vivo*.³⁹

Além disso, como potentes inibidores da ativação linfocitária e da consequente produção de interleucinas, os ICN poderiam atuar inibindo a resposta inflamatória decorrente da imunidade adaptativa, atenuando a tempestade de citocinas que resulta em hipoxemia e morbimortalidade na Covid-19. Considerando esse raciocínio, um estudo espanhol avaliou retrospectivamente os resultados do tratamento com ciclosporina oral ou intravenosa para pacientes não transplantados que necessitaram de hospitalização após infecção por Covid-19. Como resultado, os pacientes tratados com ciclosporina apresentaram significativa menor mortalidade.⁴⁰ Evidências preliminares em indivíduos transplantados também revelaram que aqueles em uso de ICN apresentaram melhores desfechos.^{41,42}

O potencial efeito benéfico dos ICN na replicação viral e modulação da resposta inflamatória é contraposto por um potencial efeito negativo na resposta imune adaptativa humoral, demonstrado por menor produção de anticorpos neutralizantes após

a vacinação com os imunizantes BNT162b2 (Pfizer-Biontech), mRNA-1273 (Moderna) e ChAdOx1-nCoV-19 (AstraZeneca). Nesses estudos, a probabilidade de soroconversão após a vacinação foi menor em pacientes em uso de tacrolimo *versus* ciclosporina, notadamente naqueles em uso de doses diárias superiores a 3 mg.^{43,44}

AZATIOPRINA

A azatioprina, após conversão no fígado para 6-mercaptopurina, atua como um análogo das bases purínicas, sendo incorporada como falsa base no DNA celular. Assim, bloqueia as vias *de novo* e de salvamento da síntese de purinas, inibe a síntese de DNA e RNA e, conseqüentemente, bloqueia a ativação e proliferação celular.⁴⁵

Estudo prévio *in vitro* demonstraram que os análogos de tiopurinas 6-mercaptopurina e 6-tioguanina apresentam efeito inibitório sobre a replicação do Sars-CoV por competição seletiva e reversível por uma protease viral *papain-like*.^{46,47} Mais recentemente, esse efeito foi demonstrado também para o Sars-CoV-2.⁴⁸

Todavia, as evidências clínicas em pacientes com doenças reumatológicas apontam para pior prognóstico e maior mortalidade em pacientes com Covid-19 em uso crônico de azatioprina quando comparados àqueles em uso de inibidores do fator de necrose tumoral (anti-TNF).⁴⁹ Além disso, a azatioprina tem efeito mielotóxico, e a linfopenia é uma variável consistentemente associada a pior prognóstico em pacientes com Covid-19.¹³

Não há evidências robustas sobre o impacto do uso de azatioprina na resposta vacinal celular, humoral e clínica. Ressalta-se que essa classe de fármacos tem efeito limitado sobre a ativação de linfócitos B e, portanto, sobre a produção de anticorpos.⁵⁰ Os estudos prévios com vacinas contra *influenza* e vírus da hepatite A não foram consistentes em demonstrar comprometimento da resposta imune em pacientes em uso de azatioprina.^{51,52}

MICOFENOLATO SÓDICO E MOFETIL

O ácido micofenólico, forma ativa do micofenolato sódico e mofetil, é um inibidor seletivo, não competitivo e reversível, da inosina monofosfato desidrogenase (IMPDH), enzima limitante na síntese *de novo* de nucleotídeos, o que impede a divisão de diferentes linhagens celulares, principalmente linfócitos ativados.⁵³

Estudos prévios *in vitro* sugeriram um potencial efeito do ácido micofenólico em inibir a replicação do Mers-CoV por inibição não competitiva pela protease viral *papain-like*.⁵⁴⁻⁵⁶ Mais recentemente, similar efeito antiviral foi demonstrado *in vitro* para o Sars-CoV-2,⁵⁷ entretanto experimentos *in vivo* e estudos clínicos testando micofenolato em modelos experimentais e indivíduos com a infecção por Mers-CoV não confirmaram esse efeito.⁵⁸ Quanto ao potencial impacto do micofenolato na infecção provocada pelo Sars-CoV-2, uma análise do registro multicêntrico brasileiro de Covid-19 em transplantados renais demonstrou que os pacientes em uso de micofenolato como parte do regime imunossupressor de manutenção apresentaram maior taxa de letalidade quando comparados aos pacientes em uso de azatioprina e inibidores da *mammalian target of rapamycin* (mTOR).⁵⁹ Além disso, assim como a azatioprina, o micofenolato é um fármaco implicado no desenvolvimento de linfopenia.

Diferentemente da azatioprina, o ácido micofenólico tem efeito inibitório direto sobre os linfócitos B, atenuando a produção de anticorpos. De fato, assim como demonstrado com outras vacinas,⁵² regimes imunossupressores contendo micofenolato têm sido consistentemente associados à menor formação de anticorpos neutralizantes após vacinação contra Covid-19. Esse efeito é tanto maior quanto maior a exposição ao fármaco.⁴³

INIBIDORES DA MTOR: SIROLIMO E EVEROLIMO

Os inibidores da mTOR (imTOR), sirolimo e everolimo, agem pela inibição da atividade da proteína quinase mTOR, bloqueando a resposta à estimulação de citocinas e inibindo a progressão da fase G1 para S do ciclo celular de diversas células, incluindo os linfócitos.⁶⁰

Os imTOR têm conhecido efeito antiviral, vastamente demonstrado para o citomegalovírus (CMV), o poliomavírus (BK vírus) e o papilomavírus humano (HPV). Vários mecanismos são implicados nesse efeito antiviral, tais como: modulação da resposta imune inata; inibição da proliferação celular, reservatório necessário para replicação dos vírus intracelulares obrigatórios; atenuação da imunosenescência; melhora da função e da resposta das células T CD8 de memória; e melhora da resposta das células T CD4 e, conseqüentemente, da produção de anticorpos antígeno-específicos.⁶¹

Quanto aos vírus da família Coronaviridae, estudos *in vitro* revelaram que o Sars-CoV-2 utiliza a via Akt/mTOR/HIF-1 para a sua replicação.⁶² Além da ação específica na replicação viral e na resposta imune, outros potenciais efeitos benéficos dos imTOR na Covid-19 seriam a redução da proliferação de células T citotóxicas e a produção consequente de citocinas, amenizando a tempestade de citocinas, à semelhança do que foi descrito para os ICN. Além disso, os imTOR têm potencial efeito de preservar o crescimento e atividades das células

T regulatórias (Treg), o que poderia atuar reduzindo a resposta imunológica aberrante típica das formas graves da doença.⁶³ Há ainda especulações sobre um potencial efeito antifibrótico reduzindo a fibrose intersticial pulmonar. Esse efeito antifibrótico, decorrente da redução da expressão de *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1), foi amplamente explorado no passado para pacientes com disfunção do enxerto renal e fibrose intersticial e atrofia tubular, anteriormente denominada nefropatia crônica do enxerto.^{64,65}

Em contraposição aos potenciais efeitos benéficos citados, os imTOR, assim como a azatioprina e o micofenolato, estão associados à linfopenia. Além disso, essa classe de fármacos tem conhecida toxicidade pulmonar, manifestada por pneumonite intersticial, alveolite linfocítica, bronquiólite obliterante com pneumonia em organização, fibrose pulmonar ou hemorragia alveolar.⁶⁶

No contexto clínico, evidências recentes oriundas do estudo multicêntrico brasileiro de Covid-19 em transplantados renais demonstraram que, em pacientes em uso de regimes baseados em ICN, a utilização concomitante de imTOR foi independentemente associada a menor risco de morte em 90 dias, quando comparado a azatioprina e micofenolato.⁵⁹

À semelhança dos micofenolatos, os imTOR atuam bloqueando o desenvolvimento de células B de memória. Portanto, seria esperado que os pacientes em uso desses fármacos apresentassem menor produção de anticorpos neutralizantes após vacinação contra o Sars-CoV-2. Paradoxalmente, as evidências apontam que os imTOR estão associados à melhor resposta imune humoral e celular após vacinas utilizando plataforma de RNA mensageiro. Especula-se que esse efeito esteja relacionado ao efeito imunomodulatório em células T CD8 de memória e células T CD4.^{67,68}

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Entre os fármacos atualmente utilizados no manejo da Covid-19, o ritonavir merece destaque, por seu potencial de interação farmacológica com os imunossupressores. O ritonavir, utilizado em combinação com outros antivirais, como o nirmatrelvir, tem potente efeito inibitório sobre as enzimas CYP4A e glicoproteína-P (gp-P), aumentando de forma significativa a concentração dos ICN e imTOR.⁶⁹ Além disso, os esteroides, quando em doses elevadas, induzem a atividade da CYP3A e gp-P, reduzindo a concentração do tacrolimo.⁷⁰ Apesar do potencial de interação farmacológica com os imunossupressores, os fármacos sem eficácia comprovada no manejo da Covid-19 não foram aqui abordados.

MANEJO DA IMUNOSSUPRESSÃO

Considerando o conjunto das evidências disponíveis até o momento e que os fármacos imunossupressores são fundamentais para a prevenção de rejeição aguda e crônica, depreende-se:^{34,71-77}

- Não há evidências que suportem mudanças no protocolo imunossupressor de indução e/ou manutenção dos centros transplantadores com vistas a reduzir o risco de infecção por Sars-CoV-2;
- Nenhuma mudança preemptiva deve ser realizada no regime imunossupressor de manutenção de pacientes transplantados renais estáveis com o objetivo de diminuir o risco de infecção por Sars-CoV-2;
- Nenhuma mudança do regime imunossupressor deve ser realizada para pacientes que tiveram contato com pessoas que desenvolveram Covid-19, bem como para aqueles que testaram positivo para o Sars-CoV-2 e se encontram assintomáticos, oligossintomáticos ou com formas leves, em tratamento ambulatorial;
- Pacientes com infecção por Sars-CoV-2 podem ser monitorados remotamente, utilizando os sinais de alerta para intervenções terapêuticas escalonadas;
- Pacientes com formas leves a moderadas, sem necessidade de hospitalização, mas com intensa linfopenia devem ser avaliados para redução ou interrupção temporária dos fármacos antiproliferativos, os quais são mielotóxicos;
- Para pacientes com formas moderadas, com necessidade de hospitalização, independentemente da contagem de linfócitos, a redução ou interrupção temporária do fármaco antiproliferativo deve ser considerada, especialmente naqueles em uso de micofenolato;
- A descontinuação completa da imunossupressão pode ser considerada em pacientes com formas graves, em ventilação mecânica invasiva e/ou disfunções orgânicas. Apesar de ser uma prática e recomendação comum, faz-se importante ressaltar que não há evidências sobre o real benefício dessa estratégia, e é possível que a redução da imunossupressão nessa fase seja uma intervenção tardia;
- Receptores de transplante renal que desenvolvem infecção pelo Sars-CoV-2 apresentam maior risco de apresentar disfunção renal aguda, sendo necessários o seu monitoramento seriado frequente e possivelmente a realização da biópsia do enxerto para confirmação diagnóstica;
- Recomenda-se o retorno das drogas imunossupressoras o mais rápido possível após a recuperação clínica do paciente, tendo em vista o risco crescente de rejeição aguda;
- Não há evidências que suportem o aumento da dose/exposição a tacrolimo ou ciclosporina com o intuito de reduzir replicação viral ou modular a resposta inflamatória;

- Não há evidências que suportem a conversão de tacrolimo para ciclosporina ou de micofenolato para imTOR de forma preemptiva ou com o objetivo terapêutico contra a Covid-19;
- Apesar de sugerida por alguns autores, não há evidências robustas o suficiente sobre o risco *versus* benefício da interrupção temporária do micofenolato antes da vacinação com o objetivo de melhorar a resposta imune vacinal;
- Não há evidências sobre o manejo de pacientes com Covid-19 nem rejeição aguda concomitante;
- Atenção deve ser dada ao monitoramento terapêutico dos imunossupressores durante o tratamento da Covid-19 com fármacos que apresentam potencial de interação farmacológica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os pacientes transplantados renais têm maior risco de mortalidade, prolongamento da eliminação viral, além de menor e menos duradoura resposta imune vacinal. Ainda não está completamente esclarecido como os fármacos imunossupressores modulam esses desfechos, e é provável que esse efeito seja determinante nas fases precoces da doença, contribuindo para a replicação viral ou para a resposta imune aberrante. Apesar disso, o manejo do regime imunossupressor de manutenção em pacientes com Covid-19 deve ser criterioso e individualizado, levando-se em consideração o risco imunológico do paciente, o quadro clínico e os preditores de mau prognóstico.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuição científica e intelectual relevante para o estudo: Sandes-Freitas TV, Requião-Moura L, Tedesco-Silva H; **Concepção e desenho:** Sandes-Freitas TV; **Escrita da versão inicial do manuscrito:** Sandes-Freitas TV; **Revisão crítica e aprovação da versão final do manuscrito:** Sandes-Freitas TV, Requião-Moura L, Tedesco-Silva H.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Não se aplica.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Our World in Data. COVID-19 Data Explorer [Internet]. [acessado em 2 jun. 2022]. Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus#explore-the-global-situation>
2. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, Chaudhry ZS, Ramesh MS, et al. COVID-19 in solid organ transplant: A multi-center cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4090-e4099. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1097>
3. Requião-Moura LR, Sandes-Freitas TV, Viana LA, Cristelli MP, Andrade LGM, Garcia VD, et al. High mortality among kidney transplant recipients diagnosed with coronavirus disease 2019: Results from the Brazilian multicenter cohort study. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254822>
4. 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;584(7821):430-6. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
5. Medina-Pestana J, Cristelli MP, Foresto RD, Tedesco-Silva H, Requião-Moura LR. The higher COVID-19 fatality rate among kidney transplant recipients calls for further action. *Transplantation*. 2022;106(5):908-10. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004086>
6. de Sandes-Freitas TV, de Andrade LGM, Moura LRR, Cristelli MP, Medina-Pestana JO, Lugon JR, et al. Comparison of 30-day case-fatality rate between dialysis and transplant Covid-19 patients: a propensity score matched cohort study. *J Nephrol*. 2022;35(1):131-41. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01172-1>

7. Jordan SC, Shin BH, Gadsden TM, Chu M, Petrosyan A, Vo A, et al. Divergent immune responses to SARS-CoV-2 vaccines in immunocompromised patients. *Transplantation*. 2022;106(1):e90-1. <https://doi.org/10.1097%2FTP.00000000000003957>
8. Zhang R, Shin BH, Gadsden TM, Petrosyan A, Vo A, Ammerman N, et al. Assessment of humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2 vaccination (BNT162b2) in immunocompromised renal allograft recipients. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(2):e13813. <https://doi.org/10.1111/tid.13813>
9. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2291-3. <https://doi.org/10.1056/nejmc2031364>
10. Hamm SR, Møller DL, Pérez-Alós L, Hansen CB, Pries-Heje MM, Heftdal LD, et al. Decline in antibody concentration 6 months after two doses of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients and healthy controls. *Front Immunol*. 2022;13:832501. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.832501>
11. Hall VG, Al-Alahmadi G, Solera JT, Marinelli T, Cardinal H, Prasad GVR, et al. Outcomes of SARS-CoV-2 infection in unvaccinated compared with vaccinated solid organ transplant recipients: a propensity matched cohort study. *Transplantation*. 2022. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004178>
12. Christensen J, Kumar D, Moinuddin I, Bryson A, Kashi Z, Kimball P, et al. Coronavirus disease 2019 viremia, serologies, and clinical course in a case series of transplant recipients. *Transplant Proc*. 2020;52(9):2637-41. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.08.042>
13. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
14. Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, Chen Y, Wu B, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res*. 2020;285:198005. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198005>
15. Andersen KM, Mehta HB, Palamuttam N, Ford D, Garibaldi BT, Auwaerter PG, et al. Association between chronic use of immunosuppressive drugs and clinical outcomes from coronavirus disease 2019 (COVID-19) hospitalization: a retrospective cohort study in a large US health system. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4124-30. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1488>
16. Andersen KM, Bates BA, Rashidi ES, Olex AL, Mannon RB, Patel RC, et al. Long-term use of immunosuppressive medicines and in-hospital COVID-19 outcomes: a retrospective cohort study using data from the National COVID Cohort Collaborative. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(1):e33-e41. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00325-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00325-8)
17. Avery RK, Chiang TP, Marr KA, Brennan DC, Sait AS, Garibaldi BT, et al. Inpatient COVID-19 outcomes in solid organ transplant recipients compared to non-solid organ transplant patients: A retrospective cohort. *Am J Transplant*. 2021;21(7):2498-508. <https://doi.org/10.1111/ajt.16431>
18. Chavarot N, Gueguen J, Bonnet G, Jdidou M, Trimaille A, Burger C, et al. COVID-19 severity in kidney transplant recipients is similar to nontransplant patients with similar comorbidities. *Am J Transplant*. 2021;21(3):1285-94. <https://doi.org/10.1111/ajt.16416>
19. Miarons M, Larrosa-García M, García-García S, Los-Arcos I, Moreso F, Berastegui C, et al. COVID-19 in solid organ transplantation: a matched retrospective cohort study and evaluation of immunosuppression management. *Transplantation*. 2021;105(1):138-50. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003460>
20. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. 2020;52(6):910-41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
21. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, Annunziato F, Cosmi L. Hallmarks of immune response in COVID-19: Exploring dysregulation and exhaustion. *Semin Immunol*. 2021;55:101508. <https://doi.org/10.1016%2Fj.smim.2021.101508>
22. Prévile X, Flacher M, LeMauff B, Beauchard S, Davelu P, Tiollier J, et al. Mechanisms involved in antithymocyte globulin immunosuppressive activity in a nonhuman primate model. *Transplantation*. 2001;71(3):460-8. <https://doi.org/10.1097/00007890-200102150-00021>
23. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolkoff-Rubin N, Farrell ML, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003;76(5):798-802. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000081042.67285.91>
24. Deeks ED, Keating GM. Rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin): a review of its use in the prevention and treatment of acute renal allograft rejection. *Drugs*. 2009;69(11):1483-512. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969110-00007>
25. Kute VB, Ray DS, Aziz F, Godara SM, Hegde U, Kumar BT A, et al. Management strategies and outcomes in renal transplant recipients recovering from COVID-19: A retrospective, multicentre, cohort study. *EClinicalMedicine*. 2022;46:101359. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101359>
26. Kolonko A, Więcek A. Safety of antithymocyte globulin use in kidney graft recipients during the COVID-19 pandemic. *Ann Transplant*. 2021;26:e933001. <https://doi.org/10.12659/aot.933001>
27. Manfro AG, de Sandes-Freitas TV, Garcia VD, Keitel E, Cristelli MP, Viana LA, et al. Distinct outcomes of kidney transplant recipients with recent COVID-19 according to the timing of infection. *Transplantation*. 2022. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004218>

28. Viana LA, Cristelli MP, Ficher KN, Rezende JT, Villanueva LAA, Santos DWCL, et al. Kidney transplantation in patients with SARS-CoV-2 infection: a case series report. *Transplantation*. 2021;105(1):e1-e3. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003521>
29. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmborg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science*. 1995;270(5234):286-90. <https://doi.org/10.1126/science.270.5234.286>
30. Ehrchen JM, Roth J, Barczyk-Kahlert K. More than suppression: glucocorticoid action on monocytes and macrophages. *Front Immunol*. 2019;10:2028. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02028>
31. Sarkar S, Khanna P, Soni KD. Are the steroids a blanket solution for COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(3):1538-47. <https://doi.org/10.1002/jmv.26483>
32. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>
33. Li J, Liao X, Zhou Y, Wang L, Yang H, Zhang W, et al. Association between glucocorticoids treatment and viral clearance delay in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1063. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06548-z>
34. Modelli de Andrade LG, de Sandes-Freitas TV, Requião-Moura LR, Almeida Viana L, Cristelli MP, Garcia VD, et al. Development and validation of a simple web-based tool for early prediction of COVID-19-associated death in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2022;22(2):610-25. <https://doi.org/10.1111/ajt.16807>
35. Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature*. 1992;357(6380):695-7. <https://doi.org/10.1038/357695a0>
36. 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;165(1):112-7. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.02.002>
37. Carbajo-Lozoya J, Ma-Lauer Y, Malešević M, Theuerkorn M, Kahlert V, Prell E, et al. Human coronavirus NL63 replication is cyclophilin A-dependent and inhibited by non-immunosuppressive cyclosporine A-derivatives including Alisporivir. *Virus Res*. 2014;184:44-53. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.02.010>
38. Sauerhering L, Kupke A, Meier L, Dietzel E, Hoppe J, Gruber AD, et al. Cyclophilin inhibitors restrict Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Eur Respir J*. 2020;56(5):1901826. <https://doi.org/10.1183/2F13993003.01826-2019>
39. Sauerhering L, Kuznetsova I, Kupke A, Meier L, Halwe S, Rohde C, et al. Cyclosporin a reveals potent antiviral effects in preclinical models of SARS-CoV-2 infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(8):964-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1830le>
40. Guisado-Vasco P, Valderas-Ortega S, Carralón-González MM, Roda-Santacruz A, González-Cortijo L, Sotres-Fernández G, et al. Clinical characteristics and outcomes among hospitalized adults with severe COVID-19 admitted to a tertiary medical center and receiving antiviral, antimalarials, glucocorticoids, or immunomodulation with tocilizumab or cyclosporine: A retrospective observational study (COQUIMA cohort). *EclinicalMedicine*. 2020;28:100591. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100591>
41. Cavagna L, Seminari E, Zanframundo G, Gregorini M, Di Matteo A, Rampino T, et al. Calcineurin inhibitor-based immunosuppression and COVID-19: results from a multidisciplinary cohort of patients in Northern Italy. *Microorganisms*. 2020;8(7):977. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8070977>
42. Rodriguez-Cubillo B, de la Higuera MAM, Lucena R, Franci EV, Hurtado M, Romero NC, et al. Should cyclosporine be useful in renal transplant recipients affected by SARS-CoV-2? *Am J Transplant*. 2020;20(11):3173-81. <https://doi.org/10.1111/ajt.16141>
43. Watcharananan SP, Jaru-Ampornpan P, Sahawongcharoen S, Naitook N, Himananto O, Jongkaewwattana A, et al. Comparison of the immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against the wild-type and delta variants in kidney transplant recipients and healthy volunteers. *Am J Transplant*. 2022;22(5):1459-66. <https://doi.org/10.1111/ajt.16966>
44. Buchwinkler L, Solagna CA, Messner J, Pirklbauer M, Rudnicki M, Mayer G, et al. Antibody response to mRNA vaccines against SARS-CoV-2 with chronic kidney disease, hemodialysis, and after kidney transplantation. *J Clin Med*. 2021;11(1):148. <https://doi.org/10.3390/jcm11010148>
45. Van Scoick KG, Johnson CA, Porter WR. The pharmacology and metabolism of the thiopurine drugs 6-mercaptopurine and azathioprine. *Drug Metab Rev*. 1985;16(1-2):157-74. <https://doi.org/10.3109/03602538508991433>
46. Chou CY, Chien CH, Han YS, Prebada MT, Hsieh HP, Turk B, et al. Thiopurine analogues inhibit papain-like protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Biochem Pharmacol*. 2008;75(8):1601-9. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.01.005>
47. Chen X, Chou CY, Chang GG. Thiopurine analogue inhibitors of severe acute respiratory syndrome-coronavirus papain-like protease, a deubiquitinating and deISGylating enzyme. *Antivir Chem Chemother*. 2009;19(4):151-6. <https://doi.org/10.1177/095632020901900402>

48. Swaim CD, Dwivedi V, Perng YC, Zhao X, Canadeo LA, Harastani HH, et al. 6-Thioguanine blocks SARS-CoV-2 replication by inhibition of PLpro. *iScience*. 2021;24(10):103213. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103213>
49. Grainger R, Kim AHJ, Conway R, Yazdany J, Robinson PC. COVID-19 in people with rheumatic diseases: risks, outcomes, treatment considerations. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(4):191-204. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00755-x>
50. Galanaud P, Crevon MC, Dormont J. Effect of azathioprine on in vitro antibody response. Differential effect on B cells involved in thymus-dependent and independent responses. *Clin Exp Immunol*. 1975;22(1):139-52.
51. Hall VG, Ferreira VH, Ierullo M, Ku T, Marinelli T, Majchrzak-Kita B, et al. Humoral and cellular immune response and safety of two-dose SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021;21(12):3980-9. <https://doi.org/10.1111/ajt.16766>
52. Gresham LM, Marzario B, Dutz J, Kirchoff MG. An evidence-based guide to SARS-CoV-2 vaccination of patients on immunotherapies in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(6):1652-66. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.01.047>
53. Behrend M. Mycophenolate mofetil (Cellcept). *Expert Opin Investig Drugs*. 1998;7(9):1509-19. <https://doi.org/10.1517/13543784.7.9.1509>
54. Cheng KW, Cheng SC, Chen WY, Lin MH, Chuang SJ, Cheng IH, et al. Thiopurine analogs and mycophenolic acid synergistically inhibit the papain-like protease of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Antiviral Res*. 2015;115:9-16. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.12.011>
55. Hart BJ, Dyall J, Postnikova E, Zhou H, Kindrachuk J, Johnson RE, et al. Interferon- β and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol*. 2014;95(Pt 3):571-7. <https://doi.org/10.1099%2Fvir.0.061911-0>
56. Al Ghamdi M, Alghamdi KM, Ghandoor Y, Alzahrani A, Salah F, Alsulami A, et al. Treatment outcomes for patients with Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia. *BMC Infect Dis*. 2016;16:174. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1492-4>
57. Kato F, Matsuyama S, Kawase M, Hishiki T, Katoh H, Takeda M. Antiviral activities of mycophenolic acid and IMD-0354 against SARS-CoV-2. *Microbiol Immunol*. 2020;64(9):635-9. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12828>
58. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis*. 2015;212(12):1904-13. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv392>
59. Sandes-Freitas TV, Andrade LModellide, Requião-Moura L, Medina-Pestana J, Tedesco-Silva H. The impact of maintenance immunosuppressive regimen on COVID-19 outcomes among kidney transplant patients [abstract]. *Am J Transplant* [Internet]. 2022 [acessado em 10 jun. 2022];22 (Supl. 3). Disponível em: <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/the-impact-of-maintenance-immunosuppressive-regimen-on-covid-19-outcomes-among-kidney-transplant-patients/>
60. Kahan BD. Sirolimus: a comprehensive review. *Expert Opin Pharmacother*. 2001;2(11):1903-17. <https://doi.org/10.1517/14656566.2.11.1903>
61. Bowman LJ, Brueckner AJ, Doligalski CT. The role of mTOR inhibitors in the management of viral infections: a review of current literature. *Transplantation*. 2018;102(2S Supl. 1):S50-S9. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001777>
62. Appelberg S, Gupta S, Svensson Akusjärvi S, Ambikan AT, Mikaeloff F, Saccon E, et al. Dysregulation in Akt/mTOR/HIF-1 signaling identified by proteo-transcriptomics of SARS-CoV-2 infected cells. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1748-60. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1799723>
63. Terrazzano G, Rubino V, Palatucci AT, Giovazzino A, Carriero F, Ruggiero G. An open question: is it rational to inhibit the mTOR-dependent pathway as COVID-19 therapy? *Front Pharmacol*. 2020;11:856. <https://doi.org/10.3389%2Ffphar.2020.00856>
64. Pontrelli P, Rossini M, Infante B, Stallone G, Schena A, Loverre A, et al. Rapamycin inhibits PAI-1 expression and reduces interstitial fibrosis and glomerulosclerosis in chronic allograft nephropathy. *Transplantation*. 2008;85(1):125-34. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000296831.91303.9a>
65. Granata S, Carratù P, Stallone G, Zaza G. mTOR-Inhibition and COVID-19 in kidney transplant recipients: focus on pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol*. 2021;12:710543. <https://doi.org/10.3389%2Ffphar.2021.710543>
66. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014;28(3):126-33. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2014.03.002>
67. Araki K, Youngblood B, Ahmed R. The role of mTOR in memory CD8 T-cell differentiation. *Immunol Rev*. 2010;235(1):234-43. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2010.00898.x>
68. Netti GS, Infante B, Troise D, Mercuri S, Panico M, Spadaccino F, et al. mTOR inhibitors improve both humoral and cellular response to SARS-CoV-2 messenger RNA BNT16b2 vaccine in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2022;22(5):1475-82. <https://doi.org/10.1111/ajt.16958>
69. Mirjalili M, Shafiekhani M, Vazin A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and transplantation: pharmacotherapeutic management of immunosuppression regimen. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:617-29. <https://doi.org/10.2147%2FTCRM.S256246>

70. Anglicheau D, Flamant M, Schlageter MH, Martinez F, Cassinat B, Beaune P, et al. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(11):2409-14. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg381>
71. Sandal S, Boyarsky BJ, Massie A, Chiang TP, Segev DL, Cantarovich M. Immunosuppression practices during the COVID-19 pandemic: A multinational survey study of transplant programs. *Clin Transplant*. 2021;35(8):e14376. <https://doi.org/10.1111%2Fctr.14376>
72. Angelico R, Blasi F, Manzia TM, Toti L, Tisone G, Cacciola R. The management of immunosuppression in kidney transplant recipients with COVID-19 disease: an update and systematic review of the literature. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(5):435. <https://doi.org/10.3390/medicina57050435>
73. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):405-7. <https://doi.org/10.1016%2Fj.healun.2020.03.012>
74. 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;35(6):899-904. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa130>
75. Karruli A, Spiezia S, Boccia F, Gagliardi M, Patauner F, Salemme A, et al. Effect of immunosuppression maintenance in solid organ transplant recipients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(4):e13595. <https://doi.org/10.1111/tid.13595>
76. Devresse A, De Greef J, Yombi JC, Belkhir L, Goffin E, Kanaan N. Immunosuppression and SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients. *Transplant Direct*. 2022;8(3):e1292. <https://doi.org/10.1097/txd.0000000000001292>
77. Schrezenmeier E, Rincon-Arevalo H, Jens A, Stefanski AL, Hammett C, Osmanodja B, et al. Temporary antimetabolite treatment hold boosts SARS-CoV-2 vaccination-specific humoral and cellular immunity in kidney transplant recipients. *JCI Insight*. 2022;7(9):e157836. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.157836>