

Artigo de Revisão

Infecção por sars-cov-2 em pacientes submetidos à transplante cardíaco: uma revisão integrativa sobre o novo desafio para a cardiologia

Sars-cov-2 infection in patients undergoing heart transplantation: an integrative review on the new challenge for cardiology

Bruno Galdino Moreira¹, Andreza Alverga de Lima²,
Maria Alice Vieira Melo de Lima³, Francisco Guilherme Leite
Linhares de Sá⁴, Rodolfo de Abreu Carolino⁵, Marta Lígia Vieira Melo⁶

Moreira BG, Lima AA, Lima MAVM, Sá FGLL, Carolino RA, Melo MLV. Infecção por sars-cov-2 em pacientes submetidos à transplante cardíaco: uma revisão integrativa sobre o novo desafio para a cardiologia / *Sars-cov-2 infection in patients undergoing heart transplantation: an integrative review on the new challenge for cardiology*. Rev Med (São Paulo). 2023 set.-out.;102(5):e-209909.

RESUMO: Introdução: O SARS-CoV-2 é um vírus de alta disseminação cujo principal alvo de infecção é o sistema respiratório, porém, ao desencadear uma resposta imunológica exacerbada, sinalizada pela tempestade de citocinas, pode provocar lesões em múltiplos órgãos. Diante disso, este estudo busca reunir evidências que avaliem a vulnerabilidade de pacientes transplantados às manifestações clínicas do COVID-19, considerando o manejo do regime de imunossupressão e os efeitos das interações medicamentosas, na tentativa de promover estratégias adequadas de gerenciamento terapêutico. **Desenvolvimento:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada em março de 2023, na qual foram selecionados 6 artigos. Pacientes submetidos a transplantes cardíacos, devido ao quadro de imunossupressão, apresentam maior tendência em apresentar doenças cardiovasculares. A contaminação por SARS-CoV-2 aumenta significativamente o risco de complicações, e estabelece um desafio: equilibrar o regime de imunossupressores com a terapia antiviral, tendo em vista as interações medicamentosas. **Considerações finais:** O uso de imunossupressores parece ser responsável por um curso mais brando da COVID-19 em pacientes submetidos a transplante cardíaco, pela atenuação da tempestade de citocinas. Apesar disso, ainda há risco de gravidade da COVID-19, sendo necessário priorizar o manejo com terapias antivirais que melhor se adaptem às medicações imunossupressoras.

PALAVRAS-CHAVE: COVID-19; Transplante cardíaco; Terapia de imunossupressão.

ABSTRACT: Introduction: SARS-CoV-2 is a highly disseminated virus whose main target of infection is the respiratory system, however, by triggering an exacerbated immune response, signaled by the cytokine storm, it can cause damage to multiple organs. Therefore, this study seeks to gather evidence to assess the vulnerability of transplanted patients to the clinical manifestations of COVID-19, considering the management of the immunosuppression regimen and the effects of drug interactions in an attempt to promote adequate therapeutic management strategies. **Development:** This is an integrative literature review, carried out in March 2023, in which 6 articles were selected. Patients submitted to heart transplants, due to immunosuppression, are more likely to have cardiovascular diseases. The contamination by SARS-CoV-2 significantly increases the risk of complications, and sets a challenge: balancing the immunosuppressant regimen with antiviral therapy, in view of drug interactions. **Final considerations:** The use of immunosuppressants seems to be responsible for a milder course of COVID-19 in patients undergoing heart transplantation, by attenuating the cytokine storm. Nevertheless, there is still a serious risk of severity to COVID-19, and it is necessary to prioritize management with antiviral therapies that best adapt to immunosuppressive medications.

KEYWORDS: COVID-19; Cardiac transplant; Immunosuppression therapy.

¹ Estudante do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Santa Maria – UNFSM – Cajazeiras, PB. <https://orcid.org/0000-0002-3145-2195> Email: brunogaldinomoreiracz@gmail.com

² Estudante do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Santa Maria – UNFSM – Cajazeiras, PB. <https://orcid.org/0000-0002-0914-2297> Email: andrezaalverga@gmail.com

³ Estudante do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Santa Maria – UNFSM – Cajazeiras, PB. <https://orcid.org/0000-0002-2393-686X> Email: malicevmelo@gmail.com

⁴ Estudante do Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Santa Maria – UNFSM - Cajazeiras, PB. <https://orcid.org/0000-0001-6388-7508> Email: zuleidelcrispim412@gmail.com

⁵ Professor do Centro Universitário Santa Maria – UNFSM de Cajazeiras - PB nos cursos de Odontologia e Medicina. <https://orcid.org/0000-0002-7962-024X> Email: rodolfoorg@yahoo.com.br

⁶ Professora/orientadora do Centro Universitário Santa Maria – UNFSM de Cajazeiras - PB nos cursos de Bacharelado em Medicina e de Bacharelado em Fisioterapia. <https://orcid.org/0000-0002-5882-3291> Email: martaligiafiso@hotmail.com

Endereço para Correspondência: Rua Santa Cecília, 215. Jardim Oásis. Cajazeiras-PB; brunogaldinomoreiracz@gmail.com

INTRODUÇÃO

Os coronavírus são uma grande família de vírus que geralmente causam doenças leves a moderadas do trato respiratório superior, porém alguns podem causar doenças mais sérias, e até fatais, caracterizando grandes desafios para a saúde global, devido às altas taxas de letalidade e de contágio¹.

Ao final do ano de 2019, em Wuhan, China, um novo coronavírus (SARS-CoV-2) causador de doença respiratória aguda grave foi identificado².

O SARS-CoV-2 é um vírus de rápida disseminação que se apodera da maquinaria celular para poder se replicar e contaminar mais células do hospedeiro³. A idade do paciente e a presença de comorbidades constituem fatores de risco para a doença^{4,5}. O desenvolvimento da forma grave da doença está associado a uma taxa de letalidade de aproximadamente 28,3%, segundo Huang et al. (2020)⁶.

O SARS-CoV-2 tem como alvo principal o trato respiratório, porém, a liberação exacerbada de citocinas durante o curso grave da doença pode resultar em disfunção e em falência múltipla de órgãos como o coração⁷. Dessa forma, o estudo de Hartmann et al., (2021)⁸ descreve que o SARS-CoV-2 promove uma lesão miocárdica relacionada à inflamação local, associado ao edema intersticial, já que foram encontrados níveis elevados de TGF- β e colágeno intersticial. Estes marcadores estão relacionados à fibrose miocárdica crônica, e por isso é possível afirmar que a história natural da doença não está relacionada com o envolvimento primário de cardiomiócitos.

Em uma análise molecular, nota-se que o impacto do SARS-CoV-2 no coração é maior do que era projetado. No tecido cardíaco, esse vírus desencadeia uma série de desregulações no DNA mitocondrial dos miócitos e na homeostase metabólica das células do coração. Com isso, o paciente fica mais vulnerável à miocardite e inflação persistente, além de trombocitopenia e coagulopatia, devido ao aumento de anticorpos anticardiolipina e à ação do vírus nas vias de sinalização do tipo toll (TLR), que são expressas em células imunes e parenquimatosas cardíacas⁹.

Em razão da necessidade de terapia imunossupressora vitalícia, para prevenir episódios de rejeição, pacientes transplantados parecem ser mais vulneráveis à contaminação por SARS-CoV-2. Porém, o efeito da terapia de imunossupressão durante o curso da infecção ainda permanece incerto¹⁰.

A análise da situação clínica de pacientes submetidos à transplante cardíaco se faz cada vez mais urgente na atual conjuntura, tendo em vista que além de imunocomprometidos, esses pacientes apresentam

comorbidades pré-estabelecidas como fatores de risco para o curso grave da doença^{11,12}.

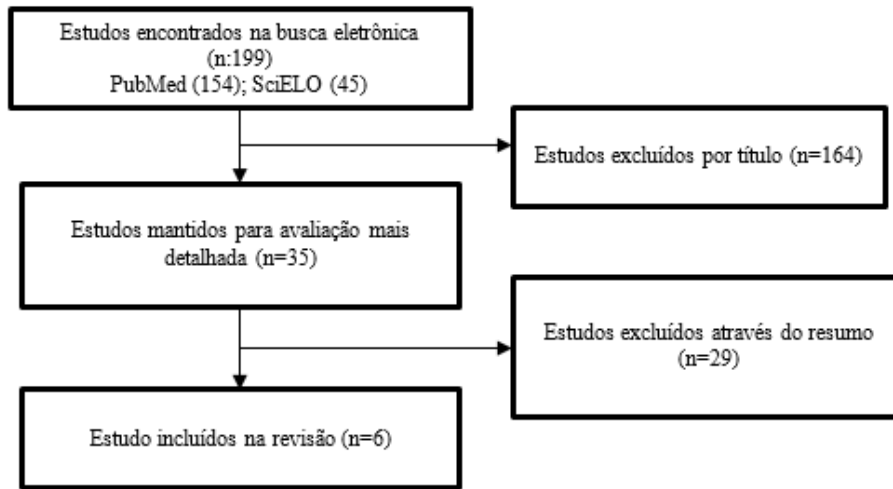
Fisiologicamente, o vírus tem a capacidade de aumentar a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), o que pode causar danos potencialmente graves para o sistema cardiovascular. Em relação a pacientes submetidos a transplante cardíaco, os fármacos imunossupressores, além de reduzirem as células responsáveis pela imunidade inata, também promovem a redução dessas enzimas, o que poderia, curiosamente, atenuar a resposta inflamatória. Com isso, há a possibilidade de que pacientes imunocomprometidos possam ter um curso clínico mais brando da doença^{13,14}.

Assim, a COVID-19 representa um desafio único para os pacientes submetidos ao transplante de coração, pois o desconhecimento da equipe médica acerca das estratégias de gerenciamento terapêutico tem efeito direto no prognóstico dos pacientes¹¹.

Por esse prisma, justifica-se a realização deste trabalho, que possui o objetivo de sintetizar as informações mais recentes da temática relativa à influência que a COVID-19 exerce em pacientes submetidos à transplante cardíaco, especificamente acerca do manejo do regime de imunossupressão, assim como em relação aos efeitos das interações entre as terapias medicamentosas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, uma vez que contribui para o processo de sistematização e análise de resultados, permitindo a compreensão de um determinado tema, realizada no mês de março de 2023. Após a elaboração da pergunta tema, um levantamento bibliográfico de artigos científicos publicados em periódicos indexados nas bases de dados do *Scientific Electronic Library* (SciELO) e da *National Library of medicine* (PubMed) foi realizado. Desse modo, para a realização da pesquisa foram utilizados como descritores em ciências da saúde: “COVID-19”, “Heart Transplant”, e “Immunosuppressive Therapy”. O operador booleano AND foi usado para cruzamento entre os termos. Foram encontrados por meio da estratégia de busca 154 resultados no PubMed, 45 resultados no SciELO. Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos publicados no ano de 2020 e 2023, sendo o inglês e o português os idiomas aceitos no levantamento. Foram excluídas teses, dissertações, cartas ao editor, textos incompletos e estudos não randomizados. Após a análise dos resultados foram selecionados 6 artigos para a elaboração do presente trabalho (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos.

Fonte. Elaboração dos autores.

RESULTADOS

Após a estratégia de busca foram selecionados os seguintes autores (Tabela 1).

Tabela 1 - Seleção dos autores selecionados.

AUTOR/ANO	T I P O D E ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADOS
Caraffa <i>et al.</i> (2020) ¹¹	Estudo transversal.	Relatar a experiência com pacientes cardíacos transplantados (TC) que contraíram a COVID-19.	A terapia imunossupressora foi modificada com uma Redução média compreendendo doses que eram 50% de ciclosporina e 50% de micofenolato. Todos os pacientes receberam uma dose média de corticosteróides como medicamento em bolus, além da terapia. 2 pacientes receberam ritonavir / lopinavir. Antibióticos de amplo espectro para profilaxia foram administrados a todos. Um paciente teve um acidente vascular cerebral isquêmico e morreu de sepse.
Latif, <i>et al.</i> (2020) ²¹	Estudo de coorte retrospectivo	Descrever as características, tratamento e resultados de receptores de TC (transplante cardíaco) com COVID-19.	Os receptores de transplante cardíaco (TC) podem ter um risco aumentado de infecção e resultados adversos com a infecção por COVID-19 por causa de uma série de comorbidades que são comuns após o transplante cardíaco, incluindo hipertensão, diabetes e vasculopatia do aloenxerto cardíaco. Além disso, embora todos exijam imunossupressão de manutenção que predispõe os receptores a um risco infeccioso maior, a imunossupressão também foi considerada protetora contra a tempestade de citocinas. Nesta série de casos de receptores com TC que confirmaram infecção por COVID-19, foi relatado uma alta taxa de letalidade de 25%, que foi muito mais alta do que atualmente relatada em outras populações de pacientes.
Kanaan <i>et al.</i> (2022) ⁴⁹	Coorte multicêntrico retrospectivo	Comparar os resultados clínicos de receptores de TC hospitalizados com COVID-19 com uma coorte pareada de pacientes sem transplante cardíaco.	Um total de 24 casos de TC foram pareados com 96 controles de NHT de 11.481 pacientes. Cinco pacientes com TC estavam no primeiro ano de transplante. Um total de 20 (83,3%) pacientes com TC estavam em uso de tacrolimus, 23 (95,3%) em micofenolato de mofetil (MMF), 12 (50,0%) em prednisona, 3 (12,5%) em ciclosporina e 1 (4,0%) em everolimus. pacientes com TC não apresentam resultados piores após a aquisição de COVID-19, seja no primeiro ano de transplante ou após um procedimento de transplante remoto.

continua

continuação

AUTOR/ANO	T I P O D E ESTUDO	OBJETIVO	RESULTADOS
Peters <i>et al.</i> (2022) ⁵¹	Estudo de caso controle	Avaliar a segurança e eficácia da vacinação contra COVID-19 e associações com infecção por SARS-CoV-2 e resultados clínicos em uma grande população de receptores adultos de TC.	Um total de 436 pacientes que receberam TC foram incluídos no estudo, dos quais 106 pacientes foram infectados com COVID-19. A vacinação contra COVID-19 foi associada a um menor risco de infecção por COVID-19 (razão de risco [RR], 0,41; 95% CI, 0,30-0,56), hospitalização (RR, 0,29; 95% CI, 0,14-0,61) e morte (RR, 0,19; IC 95%, 0,05-0,82). Entre os 366 receptores de TC vacinados, não houve evidência ecocardiográfica de disfunção do enxerto. A vacinação contra COVID-19 foi associada a menos infecções, hospitalizações e mortes por COVID-19, sem eventos adversos específicos de transplante cardíaco. A vacinação contra COVID-19 para todos os receptores de TC é de suma importância.
Tschopp <i>et al.</i> (2020) ³	Coorte multicêntrico prospectivo	Retratar de forma abrangente a epidemiologia, a apresentação clínica, o tratamento e os resultados das primeiras infecções por SARS-CoV-2 documentadas microbiologicamente entre destinatários adultos de transplante de órgão sólido (TOS).	As manifestações clínicas da infecção por SARS-CoV-2 em receptores de TOS de meia-idade parecem ser semelhantes às da população em geral, sem uma aparente maior taxa de complicações. Os sintomas de apresentação mais comuns foram febre (76%), tosse seca (57%), náusea (33%) e diarreia (33%). Noventa e cinco por cento e 24% dos pacientes necessitaram de internação hospitalar e UTI, respectivamente, e 19% estavam intubados. Após uma mediana de 33 dias de acompanhamento, 16 pacientes receberam alta, 3 continuaram hospitalizados e 2 pacientes morreram.
Lima, Brian <i>et al.</i> (2021) ¹⁷	Estudo transversal	Avaliar o impacto da COVID-19 em receptores de TC	Todos os cinco apresentaram doença moderada (requerendo hospitalização, n = 3) ou grave (requerendo UTI e / ou ventilação mecânica, n = 2). Ambos os casos com doença grave foram transplantados aproximadamente 6 semanas antes da apresentação e adquiriram COVID-19 através da disseminação na comunidade. Todos os cinco pacientes estavam em terapia imunossupressora com micofenolato de mofetil (MMF) e tacrolimus, e três que foram transplantados nos 2 meses anteriores estavam adicionalmente em uso de prednisona. Os dois casos com doença grave tiveram linfopenia profunda com proteína C reativa acentuadamente elevada, procalcitonina e ferritina. Todos tinham opacidades em vidro fosco bilaterais na imagem do tórax. O MMF foi descontinuado em todos os cinco, e ambos os casos graves receberam plasma convalescente. Todos os três transplantes recentes foram submetidos a biópsias endomiocárdicas de rotina, revelando leve (n = 1) ou nenhuma rejeição celular aguda (n = 2), e nenhuma partícula viral visível na microscopia eletrônica. Dentro de 30 dias da admissão, os dois casos com doença grave permanecem hospitalizados, mas melhoraram clinicamente, enquanto os outros três receberam alta.

Fonte. Elaboração dos autores.

DISCUSSÃO

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de sentido positivo, não segmentado e de fita simples. Contém quatro proteínas estruturais principais: a proteína *spike* (S), a proteína nucleocapsídeo (N), a proteína membrana (M) e o envelope protéico (E)³.

O vírus entra na célula hospedeira a partir da ligação entre a proteína “S” e o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Ao impedir a conversão da enzima para sua forma ativa, o parasita gera aumento de ECA2, favorecendo lesão pulmonar e causando graves danos, principalmente, no sistema cardiovascular¹⁵.

Em pacientes transplantados, as características específicas da COVID-19 ainda permanecem incertas em relação ao efeito da terapia de imunossupressão

durante o quadro de infecção¹⁰. Para alguns autores como Molnar, et al. (2020)¹⁶ e Tschopp, et al. (2020)³, em um primeiro momento, a imunossupressão relacionada ao transplante parece aumentar o risco de contágio, porém, em um segundo momento, após a instalação da infecção, as manifestações clínicas em receptores de transplante parecem ser semelhantes às da população em geral, sem uma aparente maior taxa de complicações, com risco de mortalidade também semelhante.

Especialmente em relação a pacientes submetidos a transplante cardíaco, além do quadro de imunossupressão, devido ao esquema terapêutico composto de inibidores de calcineurina, deve-se considerar que esses pacientes apresentam doenças cardiovasculares, as quais elevam a taxa de letalidade em 10,5%, constituindo um dos maiores complicadores no quadro clínico da COVID-19, junto com

doenças respiratórias crônicas (6,3%); diabetes (7,3%) e hipertensão (6%)^{4,11,12}.

Ao avaliar que o receptor do transplante cardíaco, a primeira vista, pode ser um paciente com mais chances de evoluir para um curso grave da COVID-19, a comunidade médica segue uma linha de tratamento que tem como principal desafio o equilíbrio entre o regime imunossupressor e a terapia antiviral. Desse modo, dois pontos são essenciais para o atendimento desses pacientes^{17, 18}:

- a) Os desafios para o manejo da terapia de imunossupressão;
- b) As possíveis interações medicamentosas.

Os desafios para o manejo da terapia de imunossupressão

O rápido surgimento e disseminação do SARS-CoV-2 gerou dúvidas e controvérsias entre os protocolos pré-estabelecidos com relação ao manejo do regime de imunossupressão em pacientes com COVID-19¹⁹.

Com base na literatura, ainda não há estudos profundos sobre a COVID-19 em pacientes com transplante cardíaco. À primeira vista, seria possível concluir que a imunossupressão é desfavorável para o curso da doença, entretanto, alguns estudos como Decker et al. (2020)²⁰, Huang et al. (2020)⁶, Latif et al. (2020)²¹ apontam a imunossupressão como um fator protetor contra a tempestade de citocinas gerada pela COVID-19.

No que tange à farmacodinâmica das drogas aplicadas na terapia de imunossupressão, estudos apontam que, além da atividade imunossupressora, esses fármacos ativam o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e portanto, possuem certa capacidade de modular a expressão dos receptores pulmonares da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que são o mesmo sítio de ligação das partículas virais do SARS-CoV-2^{14,22}.

O estudo de Bösch et al. (2020)¹³ observou diminuição dos valores de interleucina 6 (IL-6) no sangue, levantando a hipótese de que a resposta inflamatória seria mais atenuada nos pacientes transplantados. Porém, segundo Ren et al. (2020)²³, é necessário destacar que, nos pacientes transplantados, há possibilidade de imprecisão dos dados laboratoriais, pois, antes mesmo da infecção, alguns pacientes já exibem linfopenia, possivelmente em decorrência do uso de imunossupressores que impedem o desenvolvimento de linfócitos e a expressão de genes de citocinas pró-inflamatórias, como IL-2, IL -3, IL-4, interferon- γ e fator de necrose tumoral- α (TNF- α).

Apesar de algumas divergências, os estudos de Defilippis et al. (2020)²⁴ e Huang et al. (2020)⁶ concordam sobre a necessidade de redução ou até suspensão temporária dos imunossupressores, para que a terapia antiviral possa agir, desde que haja um monitoramento periódico do paciente, devido ao alto risco a que os pacientes estão expostos.

Além disso, para o atendimento clínico da COVID-19 em pacientes após transplante cardíaco, os profissionais de saúde devem estar alertas quanto a biomarcadores cardíacos elevados, risco de disfunção ventricular direita, arritmias e eventos tromboembólicos²⁵.

Interações entre as terapias medicamentosas

O atendimento dos pacientes com transplante de coração requer atenção redobrada em casos de contaminação pela COVID-19, uma vez que é preciso considerar o efeito das interações medicamentosas e as reações adversas que podem ser causados pelos medicamentos usados, a exemplo de alterações eletrocardiográficas causadas por alguns fármacos¹⁸.

O lopinavir e o ritonavir, em estudos *in vitro*, têm atraído atenções como potenciais formas de tratamento contra a COVID-19, uma vez que estudos sobre SARS e MERS mostraram resultados positivos. Percebe-se que o lopinavir inibe a enzima CYP450, que degrada o tacrolimus, imunossupressor da classe dos inibidores de calcineurina, aumentando a sua concentração plasmática²⁶. Devido à hipótese de que o tacrolimus tem a capacidade de reduzir a carga viral do SARS-CoV-2, ao aumentar sua disponibilidade plasmática, esses fármacos têm potencial no combate ao vírus, embora ainda não haja comprovações ou estudos aprofundados acerca desses medicamentos²⁰.

Ao analisar o lopinavir e o ritonavir, na prática clínica, sem correlação com outros medicamentos, a literatura descreve que esses fármacos não mostraram eficácia no tratamento de pacientes com COVID-19 em estágio grave. O estudo de Cao et al. (2020)²⁷ demonstraram, em uma coorte de 199 indivíduos, que os pacientes não responderam ao tratamento com esses medicamentos e permaneceram com o quadro clínico inalterado. Corroborando esses resultados, os estudos de Horby et al. (2020)²⁸ e de Shafiekhani et al. (2021)²⁹ chegaram a conclusões semelhantes, já que esses estudos tiveram como resposta: taxas de mortalidade inalteradas entre os grupos estudados e ausência de redução nos dias de internação.

O ribavirin também constitui agente farmacológico promissor contra a COVID-19, devido a sua eficácia contra uma ampla gama de vírus de DNA e RNA. Porém, esse medicamento pode agravar o quadro clínico dos pacientes com comorbidades cardiovasculares, como é o caso dos pacientes transplantados, pois pode ocasionar anemia hemolítica, além de situações de trombocitopenia e de pancitopenia¹⁸.

Ainda assim, apesar deste medicamento aparentemente ser promissor, combinado a terapia imunomoduladora de pós transplantados, os estudos de Tong et al. (2020)³⁰ e Hung et al. (2020)³¹ já demonstraram que esse medicamento não é indicado para pacientes contaminado com COVID-19, haja visto que não

apresenta evidências de melhora do quadro clínico, diminuição dos dias de internação e de mortalidade, além dos mais diversos efeitos colaterais.

O agente farmacológico tocilizumabe, inibidor de interleucina 6 (IL-6), combate a síndrome hiperinflamatória caracterizada por hiperce-tonemia, mencionada como patogênese da forma grave da COVID-19²².

Em estudo, Fontana et al. (2020)³² apontaram melhora do estado dos receptores de transplante com COVID-19 a partir do uso de monoterapia ou terapia combinada com tocilizumabe. Entretanto, o papel do tocilizumabe permanece indefinido em razão de efeitos adversos como infecções do trato respiratório superior, complicações cardiovasculares e insuficiência hepática³³. Em outro estudo, Shafiekhani et al. (2021)²⁹, também demonstraram a eficácia do tocilizumabe, combinado com o remdesivir, e aponta como uma opção terapêutica segura para pacientes pós-transplantados, obedecendo as particularidades clínicas de cada paciente.

Inibidor seletivo da Janus quinase (JAK1/JAK2), o baricitinibe demonstrou grande efetividade no tratamento da COVID-19 por sua ação anti inflamatória, agindo diretamente na cascata de citocinas, e por seu mecanismo antiviral³⁴. Além de seu efeito na redução de biomarcadores e citocinas, o baricitinibe quando em associação ao remdesivir está associado a menor taxa de eventos adversos graves, melhora clínica geral, especialmente nos pacientes que necessitam utilizar oxigênio de alto fluxo ou ventilação não invasiva (VNI), bem como, diminuição em 1 dia do tempo de recuperação³⁵.

O tofacitinibe, outra classe de medicamentos que age em especial na JAK1 e JAK3, também apresenta ação redutora na cascata de inflamação³⁶. Com efeito de bloqueio na sinalização de interleucinas, esse fármaco apresentou alta eficácia e segurança principalmente em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19. No estudo STOP-COVID randomizado em 289 pacientes, o tofacitinibe foi responsável por um menor risco de morte ou insuficiência respiratória até o 28º dia quando comparado ao grupo placebo. Além disso, esse fármaco demonstrou efeitos clínicos promissores em pacientes com infecção moderada por SARS-CoV-2, sendo assim, indicado na indisponibilidade do baricitinibe³⁶.

Em contraste ao estudo anterior, em 2022 a Organização Mundial da Saúde (OMS) contraindicou o uso do tofacitinibe em pacientes em estado crítico ou grave por COVID-19. Essa decisão advém especialmente de baixas evidências quanto à diminuição da taxa de mortalidade ou duração da ventilação mecânica, bem como, indícios de aumento de efeitos colaterais graves associados ao uso da medicação³⁷.

Formado pela junção do nirmatrelvir, inibidor de protease com ação antiviral contra o coronavírus, e do

ritonavir, um inibidor da protease do HIV-1 e inibidor do citocromo P450 3^a (CYP3A) e necessário para a manutenção do nirmatrelvir, o nirmatrelvir-ritonavir é um dos fármacos mais recentes no tratamento para a COVID-19³⁸. Sua eficácia já foi comprovada nos estudos de Mahase, (2021)³⁹ e Vangeel et al. (2022)⁴⁰, com redução no risco de hospitalização ou morte em 28 dias, em comparação com um placebo em pacientes vacinados.

Devido a esse protagonismo no tratamento da COVID-19 e suas particularidades com regime de terapia imunossupressora em pacientes transplantados, o nirmatrelvir-ritonavir se tornou objeto de estudo para validá-lo na prática clínica⁴¹. Sob esse contexto, os estudos de Devresse et al. (2022)⁴², Hedvat et al. (2022)⁴³, Salerno et al. (2022)⁴⁴, Stawiarski et al. (2023)⁴⁵ indicaram que nirmatrelvir/ritonavir pode ser uma opção terapêutica promissora para transplantados com COVID-19. No entanto, ajustes e monitoramento cuidadoso do fármaco são necessários para minimizar o risco de efeitos adversos e danos ao aloenxerto.

A literatura ainda faz considerações importantes a respeito do molnupiravir, um anti viral que atua como substrato para a RNA polimerase do SARS-CoV-2 e prejudica a replicação e a infecção do vírus⁴⁶. Dessa forma, o estudo de Dhand et al. (2023)⁴⁷ retratam resultados positivos em relação à diminuição da mortalidade, diminuição da quantidade de dias de internação e da pouca interação medicamentosa com a terapia imunossupressora.

Na Tabela 2, algumas interações farmacológicas são apresentadas, com destaque para as alterações no intervalo QT, que são as mais influentes nos receptores cardíacos, sendo recomendado a não suspensão dos medicamentos para o coração, além de monitorização cardíaca rigorosa⁴⁸.

A terapia de imunossupressão em pacientes submetidos ao transplante cardíaco é complexa e rígida. Com o intuito de evitar a rejeição do órgão, a imunossupressão atua nas defesas do organismo, o que pode predispor a formas mais graves de doenças oportunistas⁴⁹. No contexto da COVID-19, o estudo de Mendoza et al. (2023)⁵⁰ aponta que não há diferença entre as formas graves e não graves da doença em pacientes transplantados, além de não haver risco aumentado de infecção secundária para esses pacientes.

Com o advento da vacinação contra a COVID-19, outros dilemas surgiram no manejo desses pacientes com possíveis implicações clínicas. Estudos apontam que a vacinação reduz a mortalidade e a infecção na população geral. Não muito diferente do que já encontrado, pacientes transplantados também apresentam as mesmas taxas de eficiência vacinal, o que implica na não alteração da terapia de imunossupressão e na recomendação desse grupo na preferência de vacinação⁵¹.

Tabela 2 - Fármacos antivirais e suas interações com os fármacos imunossupressores.

Fármacos	Efeitos colaterais	Interações medicamentosas- imunossupressoras
lopinavir /ritonavir	Hipercolesterolemia; Aumento de TGs séricos; Aumento das enzimas hepáticas.	Pode aumentar a concentração sérica de everolimo; Pode aumentar a concentração sérica de ciclosporina e tacrolimo; Pode aumentar a concentração sérica de Sirolimus.
ribavirin	Neutropenia; Linfocitopenia; Anemia hemolítica; Aumento da bilirrubina sérica.	Pode aumentar as concentrações séricas de metabólitos ativos da azatioprina.
remdesivir	Erupção cutânea; Diarreia; Hipotensão; Aumento das enzimas hepáticas.	Pode induzir enzimas CYP, incluindo CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4.
tocilizumabe	Hepatotoxicidade; Aumento sérico de ALT e AST; Aumento do risco de infecções de trato respiratório superior; Neutropenia; Leucopenia; Trombocitopenia.	Pode diminuir a concentração sérica de tacrolimo.
baracitinibe	Aumento dos níveis de colesterol LDL no sangue; Infecções do trato respiratório superior; Dores de cabeça; Infecções por herpes; Infecções do trato urinário; Neutropenia; Trombocitose.	Risco de um efeito aditivo de imunossupressão quando associado a medicamentos imunossupressores potentes, como azatioprina, tacrolimus ou ciclosporina.
tofacitinibe	Anemia; Dor abdominal; Diarreia; Dispepsia; Gastrite; Náusea; Vômitos; Fadiga; Edema periférico; Pirexia; Cefaleia; Dislipidemia; Artralgia; Bronquite; Herpes zoster; Influenza; Nasofaringite; Faringite; Pneumonia; Sinusite; Infecção do trato urinário; Tosse; Hipertensão.	Exposição aumentada quando coadministrado com inibidores potentes do citocromo P450 (CYP) 3A4 (cetoconazol) e diminuída quando co administrado com potentes indutores da CYP (rifampicina).
nirmatrelvir-ritonavir	Náuseas, vômitos, tremores; hipercalemia, fraqueza, confusão e insuficiência respiratória aguda, tosse, dispnéia.	Aumenta a concentração dos níveis séricos plasmáticos dos imunossupressores, principalmente do tacrolimus. Atentar para o risco de toxicidade do tacrolimus.
molnupiravir	Náusea, diarreia e dor de cabeça foram os sintomas mais relatados.	Alteração dos níveis séricos dos imunossupressores a depender da dose administrada do molnupiravir.

Fonte: Elaboração dos autores.

ALT (alanina transaminase); AST (aspartato transaminase).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Para o combate ao SARS-CoV-2 em pacientes com transplante de coração, é preciso observar o equilíbrio entre os fármacos antivirais e a terapia de imunossupressão, levando em consideração o quadro clínico, as comorbidades, e a preservação do órgão transplantado.

Verificou-se que pacientes transplantados podem ter um curso clínico mais brando da doença, tendo em vista que os fármacos imunossupressores promovem a redução da

resposta inflamatória ao atenuar a tempestade de citocinas causada pela COVID-19.

No entanto, o risco do curso grave da COVID-19 ainda é considerável para esses pacientes, desse modo, a indicação da terapia antiviral deve seguir protocolos que considerem os efeitos das interações medicamentosas, a fim de não agravar ainda mais o quadro do paciente. Apesar dos estudos encontrados, fazem-se necessários mais estudos sobre a temática, com coortes mais amplas para que se possa elaborar protocolos abrangentes e atualizados.

Participação dos autores: os autores Bruno Galdino Moreira, Andreza Alverga de Lima, Maria Alice Vieira Melo de Lima e Francisco Guilherme Leite Linhares de Sá participaram ativamente da seleção dos artigos e da elaboração do corpo do texto. Enquanto, Rodolfo de Abreu Carolino e Marta Lígia Vieira Melo participaram como revisores do manuscrito final.

REFERÊNCIAS

- Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. [Internet]. 2020;109(5):531-8. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>
- Xiong S, Liu L, Lin F, Shi J, Han L, Liu H, et al. Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):787. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05452-2>
- Tschopp J, L'Huillier AG, Mombelli M, Mueller NJ, Khanna N, Garzoni C, et al. First experience of SARS-CoV-2 infections in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Am J Transplant*. 2020;20(10):2876-82. <https://doi.org/10.1111/ajt.16062>
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020;323(13):1239-42. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- 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)
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10223):497-506. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Yi SG, Rogers AW, Saharia A, Aoun M, Faour R, Abdelrahim M, et al. Early Experience With COVID-19 and Solid Organ Transplantation at a US High-volume Transplant Center. *Transplantation*. 2020;104(11):2208-14. <https://doi.org/10.1097/FTX.0000000000003339>
- Hartmann C, Miggiolaro AFR dos S, Motta J da S, Baena Carstens L, Busatta Vaz De Paula C, Fagundes Grobe S, et al. The Pathogenesis of COVID-19 Myocardial Injury: An Immunohistochemical Study of Postmortem Biopsies. *Front Immunol*. [Internet]. 2021;12:748417. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.748417>
- Kulasinghe A, Liu N, Tan CW, Monkman J, Sinclair JE, Bhuvu DD, et al. Transcriptomic profiling of cardiac tissues from SARS-CoV-2 patients identifies DNA damage. *Immunology*. 2023;168:403-19. <https://doi.org/10.1111/imm.13577>
- Aslam S, Mehra MR. COVID-19: Yet another coronavirus challenge in transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(5):408-9. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.007>
- Caraffa R, Bagozzi L, Fiocco A, Bifulco O, Nadali M, Ponzoni M, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the heart transplant population: a single-centre experience. *Europ J Cardio-Thoracic Surg*. 2020;58(5):899-906. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa323>
- Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1800-8. <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>
- Bösch F, Börner N, Kemmner S, Lampert C, Jacob S, Koliogiannis D, et al. Attenuated early inflammatory response in solid organ recipients with COVID-19. *Clin Transplant*. 2020;34:e14027. <https://doi.org/10.1111%2Fctr.14027>
- Singhvi A, Barghash M, Lala A, Mitter SS, Parikh A, Oliveros E, et al. Challenges in heart transplantation during COVID-19: A single-center experience. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39(9):894-903. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.06.015>
- Costa IBS da S, Bittar CS, Rizk SI, Araújo Filho AE de, Santos KAQ, Machado TIV, et al. The Heart and COVID-19: What Cardiologists Need to Know. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2020;114(5):805-16. <https://doi.org/10.36660/abc.20200279>
- Molnar MZ, Bhalla A, Azhar A, Tsujita M, Talwar M, Balaraman V, et al. Outcomes of critically ill solid organ transplant patients with COVID-19 in the United States. *Am J Transplant*. 2020;20(11):3061-71. <https://doi.org/10.1111/ajt.16280>
- Lima B, Gibson GT, Vullaganti S, Malhame K, Maybaum S, Hussain ST, et al. COVID-19 in recent heart transplant recipients: Clinicopathologic features and early outcomes. *Transplant Infect Dis*. 2020;22(5). <https://doi.org/10.1111/tid.13382>
- Mirjalili M, Shafiekhani M, Vazin A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Transplantation: Pharmacotherapeutic Management of Immunosuppression Regimen. *Therapeut Clin Risk Manag*. 2020;16:617-29. <https://doi.org/10.2147%2FTCRM.S256246>
- Chen TY, Farghaly S, Cham S, Tatem LL, Sin JH, Rauda R, et al. COVID-19 pneumonia in kidney transplant recipients: Focus on immunosuppression management. *Transplant Infect Disease*. 2020;22(5). <https://doi.org/10.1111%2Ftid.13378>
- Decker A, Welzel M, Laubner K, Grundmann S, Kochs G, Panning M, et al. Prolonged SARS-CoV-2 shedding and mild course of COVID-19 in a patient after recent heart transplantation. *Am J Transplant*. 2020;20(11):3239-45. <https://doi.org/10.1111%2Fajt.16133>
- Latif F, Farr MA, Clerkin KJ, Habal MV, Takeda K, Naka Y, et al. Characteristics and Outcomes of Recipients of Heart Transplant With Coronavirus Disease 2019. *JAMA*

- Cardiology. 2020;5(10):1165. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.2159>
22. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1033-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
 23. Ren ZL, Hu R, Wang ZW, Zhang M, Ruan YL, Wu ZY, et al. Epidemiological and clinical characteristics of heart transplant recipients during the 2019 coronavirus outbreak in Wuhan, China: a descriptive survey report. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Mar; <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.008>
 24. DeFilippis EM, Farr MA, Givertz MM. Challenges in heart transplantation in the era of COVID-19. *Circulation*. 2020;141(25):2048-51. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.047096>
 25. Rivinius R, Kaya Z, Schramm R, Boeken U, Provaznik Z, Heim C, et al. COVID-19 among heart transplant recipients in Germany: a multicenter survey. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(12):1531-9. <https://doi.org/10.1007%2Fs00392-020-01722-w>
 26. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of coronavirus disease 2019 in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020;35(6):e79. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e79>
 27. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *New England J Med*. 2020;382(19):1787-99; <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001282>
 28. Horby P W, Mafham M, Bell J L, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10259):1345-52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)
 29. Afsaneh Vazin, Farbod Shahabinezhad, Niknam T, Seyed Mahmood Tara, Elham Haem, Parviz Mardani, et al. Evaluation of the therapeutic regimen in COVID-19 in transplant patients: where do immunomodulatory and antivirals stand? *Virology*. 2021;18(1). <https://doi.org/10.1186%2Fs12985-021-01700-2>
 30. Tong S, Su Y, Yu Y, Wu C, Chen J, Wang S, Jiang J. Ribavirin therapy for severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(3):106114. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106114>
 31. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, Liu R, Chung TWH, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10238). [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31042-4)
 32. Fontana F, Alfano G, Mori G, Amurri A, Lorenzo T, Ballestri M, et al. Covid-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with Tocilizumab and Hydroxychloroquine. *Am J Transplant*. 2020 Apr 23; <https://doi.org/10.1111/ajt.15935>
 33. Shin BH, Everly MJ, Zhang H, Choi J, Vo A, Zhang X, et al. Impact of Tocilizumab (Anti-IL-6R) treatment on immunoglobulins and Anti-HLA Antibodies in kidney transplant patients with chronic antibody-mediated rejection. *transplantation* [Internet]. 2020;104(4):856-63. https://journals.lww.com/transplantjournal/FullText/2020/04000/Impact_of_Tocilizumab_Anti_IL_6R_Treatment_on.30.aspx DOI: 10.1097/TP.0000000000002895
 34. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalized adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1407-18. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00331-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00331-3)
 35. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:795-807. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2031994>
 36. Satarker S, Tom AA, Shaji RA, Alosious A, Luvis M, Nampoothiri M. JAK-STAT pathway inhibition and their implications in COVID-19 therapy. *Postgraduate Medicine*. 2021;133(5):489-507. <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1855921>
 37. Rochwerf B, Agoritsas T, Lamontagne F, Leo YS, Macdonald H, Agarwal A, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020;370:m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>
 38. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, Aschenbrenner L, Avery M, Berritt S, et al. An oral SARS-CoV-2 M pro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science*. 2021;374(6575):1586-93. <https://doi.org/10.1126/science.abl4784>
 39. Mahase E. Covid-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. *BMJ*. 2021;375:n2713. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2713>
 40. Vangeel L, Chiu W, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J., et al. Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *Antiviral Res*. 2022;198:105252. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105252>
 41. Tang Y, Li Y, Song T. Optimizing the use of nirmatrelvir/ritonavir in solid organ transplant recipients with COVID-19: a review of immunosuppressant adjustment strategies. 2023;14. <https://doi.org/10.3389%2Ffimmu.2023.1150341>
 42. Devresse A, Sébastien Briol, De Greef J, Lemaitre F, Boland L, Haufroid V, et al. Safety, Efficacy, and Relapse of Nirmatrelvir-Ritonavir in Kidney Transplant Recipients Infected With SARS-CoV-2. *Kidney Int Rep*. 2022;7(11):2356-63. <https://doi.org/10.1016%2Fj.ekir.2022.08.026>
 43. Hedvat J, Lange NW, Salerno DM, DeFilippis EM, Kovac D, Corbo H, et al. COVID-19 therapeutics and outcomes

- among solid organ transplant recipients during the Omicron BA.1 era. *Am J Transplant*. 2022;22(11):2682-8. <https://doi.org/10.1111/ajt.17140>
44. Salerno DM, Jennings DL, Lange NW, Kovac D, Shertel T, Chen JK, et al. Early clinical experience with nirmatrelvir/ritonavir for the treatment of COVID-19 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2022;22(8):2083-8. <https://doi.org/10.1111/ajt.17027>
45. Stawiarski K, Avery R, Strout S, Umapathi P. Risks of paxlovid in a heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant*. 2023;42(1):30-2. <https://doi.org/10.1016%2Fj.healun.2022.08.029>
46. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NCJE, et al. Human safety, tolerability, and pharmacokinetics of molnupiravir, a novel broad-spectrum oral antiviral agent with activity against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(5):e02428-20. <https://doi.org/10.1128/aac.02428-20>
47. Dhand A, Okumura K, Ohira S, Kapur R, Wolfe K, Nishida S. Molnupiravir for Treatment of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2023;107(6):e182-e183. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004588>
48. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *European Heart J*. 2020;41(19):1801-3. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>
49. Kanaan CN, Iskandar JP, Gad MM, Kondoleon NP, Mirzai S, Hsich EM, et al. Outcomes Associated With COVID-19 Hospitalization in Heart Transplantation Patients. *Transplantation Proceedings*. 2022;54(10):2688-91. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2022.06.002>
50. Mendoza MA, Nischal Ranganath, Supavit Chesdachai, Yetmar ZA, Razonable RR, Omar Abu Saleh. Immunomodulators for severe coronavirus disease-2019 in transplant patients: do they increase the risk of secondary infection? 2023;25(2):e14050. <https://doi.org/10.1111/tid.14050>
51. Peters LL, Raymer DS, Pal JD, Ambardekar AV. Association of COVID-19 vaccination with risk of COVID-19 infection, hospitalization, and death in heart transplant recipients. *JAMA Cardiol*. 2022;7(6):651-4. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0670>

Recebido: 27.03.2023

Aceito: 27.08.2023