

Recomendações do COMDORA-SBN a pacientes portadores de doenças renais raras em relação à pandemia de Covid-19

COMDORA-SBN recommendations for patients with rare kidney diseases in relation to the Covid-19 pandemic

Autores

Vinicius Sardão Colares¹ 
 Silvana Maria Miranda² 
 Luis Gustavo Modelli de Andrade³ 
 Lilian Monteiro Pereira Palma⁴ 
 Maria Cristina Ribeiro de Castro⁵ 
 Cassiano Augusto Braga Silva⁶ 
 Maria Goretti Moreira Guimarães Penido⁷ 
 Roberta Sobral⁸ 
 Maria Helena Vaisbich⁹ 

¹Santa Casa de Misericórdia de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

²Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil.

³Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, Botucatu, SP, Brasil.

⁴Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

⁵Universidade de São Paulo, Unidade de Transplante Renal, São Paulo, SP, Brasil.

⁶Grupo CSB, Departamento de Nefrologia, Feira de Santana, BA, Brasil.

⁷Santa Casa de Belo Horizonte, Unidade de Nefrologia Pediátrica, Belo Horizonte, MG, Brasil.

⁸Universidade Federal da Bahia, Nefrologia Pediátrica, Salvador, BA, Brasil.

⁹Universidade de São Paulo, Instituto da Criança, São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência para:

Maria Helena Vaisbich
 E-mails: vaisbich@terra.com.br /
 maria.vaisbich@hc.fm.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-S109>

RESUMO

Durante a pandemia da Covid-19, fica a questão de como manter o atendimento adequado aos portadores de outras doenças. O Comitê de Doenças Raras (COMDORA) da SBN neste documento dá algumas orientações ao atendimento de pacientes com doenças renais raras. Estes pacientes devem seguir as recomendações destinadas à população geral tendo em mente que, por serem portadores de doença renal crônica, estão incluídos no grupo de risco para desfechos mais graves, caso venham a desenvolver a Covid-19. Procedimentos não essenciais para tomada de decisão devem ser adiados. Deve-se optar por contatos a distância, como teleconsultas, e coletas de exames domiciliares (se possível) nos casos estáveis sob tratamento adequado. Na presença de sintoma ou sinal de descompensação da doença de base ou infecção pelo Sars-cov-2, orientar o paciente a procurar a equipe médica. O paciente não deve ficar esperando o quadro agravar-se. Alterações na prescrição só devem ser feitas com embasamento científico. Não se recomenda a suspensão ou alteração posológica, mesmo nos casos em que o paciente necessita ir a um centro para receber sua medicação; neste caso o centro de infusão deve seguir as recomendações do Ministério da Saúde. Caso o paciente desenvolva a Covid-19 e faça uso de alguma droga, verificar a necessidade de ajuste nas doses dos medicamentos rotineiros. Evitar o uso de antimetabólicos e antiCD20 nos pacientes com a Covid-9, por reduzirem o clareamento viral e predispor a infecções bacterianas. O contato entre paciente e equipe médica é essencial; alterações são recomendadas apenas com orientação médica especializada.

Palavras-chave: Doença Renal Crônica; Doenças Raras; Covid-19; Sars-cov-2.

ABSTRACT

During the Covid-19 pandemic, the issue is how to maintain adequate care for people with other diseases. In this document, the SBN Rare Diseases Committee (COMDORA) gives some guidelines on the care of patients with rare kidney diseases. These patients should follow the recommendations for the general population, bearing in mind that, as they have chronic kidney disease, they are included in the risk group for more serious outcomes if they develop Covid-19. Non-essential decision-making procedures should be postponed. In stable cases under appropriate treatment, we must choose to contact our patients remotely, using teleconsultations and home exam collections (if possible). In the presence of a symptom or sign of decompensation of the underlying disease, or infection with Sars-cov-2, advise the patient to seek medical assistance. The patient should not be waiting to get worse. Changes to the prescription should only be made on a scientific basis. Dosage suspension or change is not recommended, even in cases in which the patient needs to go to a center to receive his medication; in this case, the infusion center must follow the recommendations of the Ministry of Health. If the patient develops Covid-19 and uses any drugs, check the need for dose adjustment of the routine medications. Avoid the use of antimetabolics and anti-CD20 in patients with Covid-19, as they reduce viral clearance and predispose to bacterial infections. Contact between the patient and the medical team is essential; changes are recommended only with specialized medical guidance.

Keywords: Chronic Kidney Disease; Rare Diseases; Covid-19; SARS-COV-2.



1. RECOMENDAÇÕES GERAIS

- Isolamento social.
- Higienizar rigorosamente as mãos com água e sabonete (líquido ou espuma), ou álcool gel com concentração final de 70%.
- Usar máscara de proteção em ambientes públicos em geral. Procurar as orientações quanto ao tipo de tecido utilizado para confecção da máscara, sua durabilidade e possibilidade de ser reutilizada adequadamente ou descartada.
- Se precisar tossir ou espirrar no momento que estiver sem a máscara, cobrir o nariz e a boca com o cotovelo flexionado ou lenço de papel (e descartá-lo logo após o uso).
- Utilizar lenço descartável para higiene nasal (descartá-lo imediatamente após o uso e realizar a higiene das mãos).
- Evitar tocar mucosas de olhos, nariz e boca – se necessário, realizar a higiene das mãos previamente.
- Manter os ambientes ventilados.
- Manter higienizadas as superfícies que possam ser tocadas frequentemente (celulares, computadores, maçanetas, etc.).

2. COMO CONDUZIR OS CASOS DE PACIENTES COM DOENÇAS RENAIAS RARAS DURANTE A PANDEMIA

- O mais importante é não perder o contato do paciente e ter um canal disponível para o paciente ou a sua família fazerem contato com a equipe médica. Por isso a necessidade de manter o contato do paciente atualizado no prontuário.
- Adiar, se possível, consultas médicas presenciais e coleta de exames não essenciais. Utilizar a telemedicina e, se possível, coleta de sangue domiciliar¹.
- Orientar o paciente a fazer contato com a equipe médica para receber as orientações, ou o próprio profissional pode fazer contato com o paciente para passar as orientações.
- Realizar consultas presenciais e exames quando houver dúvidas quanto à evolução, ou se ocorrerem novos sintomas ou sinais.
- Orientar o paciente a procurar o serviço médico caso apresente algum sintoma relacionado à descompensação da doença de base ou de qualquer complicação que possa estar relacionada com o tratamento da doença de base.

- Orientar o paciente a entrar em contato com a equipe médica se ocorrerem sintomas sugestivos da infecção pelo SARS-CoV-2, para que receba orientações em relação à necessidade de comparecer a um serviço médico para exame clínico, laboratorial ou de imagem, ou qualquer intervenção necessária. **NÃO ESPERAR O QUADRO AGRAVAR-SE PARA ENTÃO PROCURAR APOIO PROFISSIONAL.**

Os sintomas observados em pacientes transplantados em uso de imunossupressores e que desenvolveram a Covid-19 foram semelhantes aos da população geral, como pode ser observado na Tabela 1^{2,3,4}.

TABELA 1 SINTOMAS E SINAIS NA APRESENTAÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM COVID-19 NA POPULAÇÃO GERAL E EM PACIENTES IMUNODEPRIMIDOS: COMPILAÇÃO DOS DADOS DAS REFERÊNCIAS^{2,3,4}

| Sintomas/sinais | População em geral | Imunossuprimidos ** |
|-----------------|--------------------|---------------------|
| febre | 88-99 % | 70 e 87 % |
| tosse seca | 59 – 68 % | 59 e 67 % |
| fadiga | 38-70 % | 28 e 60 % |
| anorexia | 40 % | — |
| mialgias | 15 – 35 % | 13 % |
| dispneia | 19 – 31 % | 27 e 43 % |
| diarreia | — | 3 e 20 % |

** Dados retirados de duas séries de casos de pacientes transplantados em regime de imunossupressão, com 90 e 15 casos de pacientes, respectivamente.

- Avaliar, caso a caso, a possibilidade de iniciar imunossupressão nos casos indicados e tentar postergar nos pacientes em que isso seja possível (função renal estável, pacientes oligossintomáticos, sem risco de complicações significativas)¹.
- Neste momento de pandemia de Covid-19, a biópsia renal para elucidação diagnóstica deverá ser realizada somente nos casos críticos para tomada de decisão. Biópsias protocolares devem ser adiadas¹.
- Pacientes com doenças glomerulares, em que o atraso no tratamento imunossupressor possa determinar piora de função renal, este deve ser instituído prontamente, como, por exemplo, em pacientes com LES classes III e IV ou no caso de glomerulonefrite rapidamente progressiva,

assim como em pacientes com síndrome nefrótica em atividade, sintomáticos e de risco para fenômenos tromboembólicos¹.

- Evitar o uso de terapêutica anti-CD20, como o rituximabe, pois há pouca experiência na literatura, e pacientes com baixos níveis de imunoglobulina apresentam maior risco de infecção secundária e menor clareamento viral¹.
- Os pacientes compensados da glomerulopatia sob imunossupressão não devem ter a medicação suspensa, pelo risco de recidiva. Se possível, manter o tratamento com as mesmas doses de imunossupressores ou reduzir lentamente, quando indicado, monitorando efeitos colaterais e a evolução clínica e laboratorial, para assim evitar descompensação e a necessidade de internação¹. O uso domiciliar de fita-teste ou teste com ácido sulfossalicílico ou tricloroacético para avaliar proteinúria é muito adequado, pois pode alertar precocemente quanto à perda de proteínas, antes de o paciente descompensar clinicamente. Nesse caso, o paciente deve ser orientado a contatar prontamente a equipe médica prontamente.
- O médico assistente deve avaliar individualmente a possibilidade de desmame precoce e suspensão de imunossupressão nos casos de pacientes estáveis em remissão completa da doença de base e sem risco imediato de recaída. Não suspender corticosteroides de forma abrupta, pelo risco de insuficiência adrenal.
- Em pacientes infectados, quando se desejar reduzir a dose de prednisona, é indicada a redução de 0,2 mg/kg/dia¹.
- Em pacientes infectados, observar contagem de linfócitos e suspender medicações citotóxicas e antimetabólicos¹.
- Não há evidência para suspensão dos inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como IECA ou BRA. Esses medicamentos devem ser mantidos⁵, pois a retirada pode acarretar descompensação renal e/ou cardiológica, com aumento dos níveis de proteinúria e da pressão arterial, assim como piora da função cardíaca em pacientes com quadros de insuficiência. Os estudos não demonstraram associação do uso

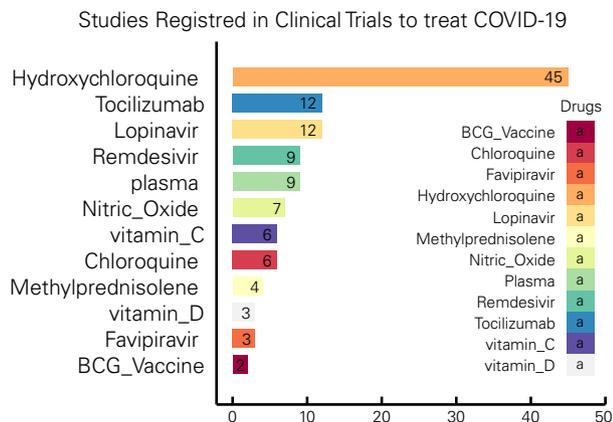
de inibidores do SRAA e maior probabilidade de contrair o SARS-CoV-2 ou de desenvolver a Covid-19; existem dados mostrando que o uso de inibidores do SRAA melhora os desfechos clínicos em pacientes hipertensos com Covid-19⁶.

- Pacientes que fazem uso de medicações específicas em centros de referência (como em doenças de Fabry e síndrome hemolítico-urêmica atípica [SHUa]) devem manter o tratamento. Os centros de infusão devem seguir os protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde.
- De acordo com os novos conhecimentos, casos graves e fatais podem ter maior propensão a desenvolver microangiopatia trombótica através da ativação patogênica do sistema do complemento⁷. Portanto, há contraindicação de modificar a posologia de administração do eculizumabe em pacientes que fazem uso dessa medicação, como os portadores de SHUa ou hemoglobinúria paroxística noturna. Inclusive está em curso um estudo clínico empregando a inibição do complemento como uma alternativa para tratar a Covid-19⁸.
- Em todas as doenças renais raras em que o paciente faça uso de medicações específicas para seu tratamento, este deve ser mantido no esquema posológico recomendado, salvo se houver alguma interação com drogas empregadas para tratar a Covid-19.
- Não fazer uso de anti-inflamatórios não hormonais (ibuprofeno, diclofenaco, cetoprofeno, entre outros) devido ao risco de lesão renal aguda, apenas usar dipirona ou paracetamol.

3. ORIENTAÇÕES QUANTO À INTERAÇÃO DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PELO PACIENTE E MEDICAÇÕES QUE POSSAM ESTAR SENDO EMPREGADAS EM CASOS SELECIONADOS DE COVID-19.

Vários tratamentos estão sendo testados para tratamento da Covid-19 e de suas complicações. O médico que acompanha pacientes com doenças renais raras precisa avaliar uma possível interação entre os medicamentos rotineiramente utilizados pelo paciente e as drogas/tratamentos usados para tratar a Covid-19⁹.

Figura 1. Estudos registrados no *Clinical Trials* para tratamento da Covid-19. Reproduzida com a autorização do autor L.G.M. de Andrade.



Fonte: <<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid>>.

Na Figura 1, pode-se observar estudos registrados no *Clinical Trials* para tratamento da Covid-19.

- O **remdesivir** é uma pré-droga, análoga ao nucleotídeo, que inibe a RNA polimerase viral. O metabólito trifosfato de remdesivir é a forma ativa da droga. Seu efeito já foi demonstrado *in vitro* contra o SARS-CoV-2¹⁰. Mais recentemente, no dia 1º de maio de 2020, foi aprovado pelo FDA o uso emergencial do remdesivir para tratamento de casos graves da Covid-19 em adultos e crianças, com base na revisão dos dados principais do estudo conduzido pelo National Institute of Health, com o uso compassivo do remdesivir patrocinado pela Gilead, que analisou diferentes tempos de duração do remdesivir¹¹. Em seu ensaio clínico, o remdesivir reduziu a duração dos sintomas de 15 para 11 dias ($p = 0,001$) e redução de mortalidade de 12% para 8% ($p = 0,06$). Estudos em andamento, randomizados e abertos, empregando o remdesivir, poderão fornecer mais dados sobre o verdadeiro papel dessa droga no tratamento da Covid-19. Pouco se sabe sobre sua interação com os agentes imunossupressores ou outros medicamentos; o remdesivir está sendo empregado como droga em investigação, e ainda não há estudos de farmacocinética em pacientes com função renal ou hepática comprometidas.
- **Dexametasona:** A dexametasona foi um dos braços de tratamento do estudo Recovery de iniciativa da Grã-Bretanha, que avaliou 11.500 pacientes. Em análise preliminar dos dados antes da publicação (*press release*),

os investigadores encontraram benefício de sobrevida nos pacientes em uso de dexametasona. Um total de 2.104 pacientes fizeram uso de dexametasona 6 mg por 10 dias, comparados a 4.321 pacientes do grupo placebo (tratamento habitual) em desenho randomizado. Nos pacientes em ventilação mecânica, foi encontrada uma redução de mortalidade de 35% (RR 0.65 [95% IC: 0.48 – 0.88], $p = 0.0003$) e uma redução da mortalidade de 20% em pacientes com necessidade de oxigênio (RR 0.8 [95% IC: 0.67 – 0.96], $p = 0.0021$). Não foi encontrado benefício nos pacientes sem necessidade de oxigênio ou suporte ventilatório (RR 1.2 (IC 95%: 0.86 – 1.75), $p = 0.14$). Até o momento, apesar de ainda não estar disponível em publicação com revisão por pares, os resultados mostram um benefício de sobrevida com a prevenção de uma morte para cada 8 pacientes e uma morte em 25 dos pacientes que necessitam de suplementação de oxigênio¹².

- Os imunossupressores usados pelo paciente devem ter a dosagem reajustada quando em associação com medicações para Covid-19, de acordo com as recomendações a seguir¹³.
 - » **Nas medicações utilizadas rotineiramente pelo paciente e passíveis de dosagem sanguínea**, como, por exemplo, o tacrolimo, deve-se realizar novas medições após 3 a 5 dias do início da terapêutica para Covid-19 para ajuste do nível sérico se necessário.
 - » **Ciclosporina:** Pode ocorrer aumento do nível sanguíneo com uso associado de lopinavir/ritonavir e aumento do nível sanguíneo com uso associado de cloroquina e hidroxicloroquina.
 - » **Tacrolimo:** Pode ocorrer aumento do nível sanguíneo com uso associado de lopinavir/ritonavir e aumento do nível sanguíneo com uso associado de cloroquina e hidroxicloroquina.
 - » **Sirolimo:** Pode ocorrer aumento acentuado do nível sanguíneo com uso associado de lopinavir/ritonavir e aumento do nível sanguíneo com uso associado de cloroquina e hidroxicloroquina.
 - » **Everolimo:** Até o momento, não há dados das interações com everolimo; recomendamos a dosagem sérica, devendo ser realizada para possíveis ajustes.

- **Nas medicações em que não se faz dosagem, ajustar conforme interação.**¹²
 - » **Azatioprina:** Aumento do nível sanguíneo com uso associado de ribavirina.
 - » **Micofenolato:** Há relatos tanto de elevação como de diminuição do nível sanguíneo com o uso associado de lopinavir/ritonavir.
 - » **Remdesivir:** Pouco se sabe sobre a interação dessa droga com os agentes imunossuppressores ou outros medicamentos. Assim, é importante lembrar que o remdesivir está sendo empregado como droga em investigação, ainda não há estudos de farmacocinética em pacientes com função renal ou hepática comprometidas. A recomendação, quando do seu uso, é monitorar a taxa de filtração glomerular e as provas de função hepática, lembrando que a excreção urinária é de aproximadamente 74%, sendo 49% como o metabólito trifosfato de remdesivir, e 18% nas fezes¹⁴.

4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Não esquecer de outras síndromes gripais que potencialmente também podem estar envolvidas na ativação do sistema do complemento, como no caso do vírus influenza H1N1¹⁵.

5. CALENDÁRIO VACINAL

Recomenda-se que os pacientes mantenham o calendário de vacinação atualizado e recebam vacina contra influenza.

COLABORADORES

Lucimary Sylvestre, Felype Barreto, Maria Izabel de Holanda, David José Machado, Valéria S P Veloso, Patrícia Pontes e Gilson Bianchini.

REFERÊNCIAS

1. Bomback AS, Canetta PA, Ahn W, Ahmad SB, Radhakrishnan J, Appel GB. How Covid19 has changed the management of glomerular diseases. *CJASN* 2020;15. <https://doi.org/10.2215/CJN.04530420>.
2. The Columbia University Kidney Transplant Program. Early Description of Coronavirus 2019 Disease in Kidney Transplant Recipients in New York. *JASN* 2020;31. doi:10.1681/ASN.2020030375.
3. Joseph T on behalf of International Pulmonologist's Consensus On Covid-19. 2nd Edition. Published on 22nd April 2020.
4. 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. doi: 10.1111/AJT.15941.
5. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid19. *N Engl J Med* 2020;382(17):1653-1659. doi: 10.1056/NEJMSr2005760.
6. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, Yang R, Di W, Wang Z, Li Z, Gao H, Liu L, Zhang G. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of Covid-19 patients with hypertension. *Emerging Microbes & Infections* 2020; 9:1, 757-760. doi: 10.1080/22221751.2020.1746200.
7. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with Covid-19 in China. *Kidney International* 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
8. Campbell CM, Kahwash R. Will Complement Inhibition be the New Target in Treating Covid-19 Related Systemic Thrombosis? *Circulation* 2020. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419.
9. Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*. 2020 Mar 24. doi: 10.1001/jama.2020.4742.
10. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A et al. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
11. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>.
12. Oxford University News Release. 16 June 2020. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. Accessed at: <https://www.recoverytrial.net/news/low-cost-dexamethasone-reduces-death-by-up-to-one-third-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-complications-of-covid-19>.
13. University of Liverpool. Covid-19 Drug Interactions. <http://www.covid19-druginteractions.org/>
14. FDA. Fact Sheet for Health Care Providers EUA of Remdesivir. <https://www.fda.gov/media/137566/download>.
15. Bitzan M, Zieg J. Influenza-associated thrombotic microangiopathies. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(11):2009-2025. doi:10.1007/s00467-017-3783-4