

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

CAROLINA FELIX DE SOUSA CHAER
MARIANA CAMARGO AFIUNE

A PREVALÊNCIA E REPERCUSSÕES CLÍNICAS DA COVID-19 EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS CARDÍACOS

BRASÍLIA

2022

CAROLINA FELIX DE SOUSA CHAER

MARIANA CAMARGO AFIUNE

**A PREVALÊNCIA E REPERCUSSÕES CLÍNICAS DA COVID-19 EM PACIENTES
TRANSPLANTADOS CARDÍACOS**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Luciano Janussi Vacanti e Cristina Machado Camargo Afiune

BRASÍLIA

2022

AGRADECIMENTOS

Aos nossos orientadores, Dra Cristina Camargo Afiune e Dr Luciano Janussi Vacanti, médicos e professores que são grande inspiração para nós e que tornaram a realização dessa pesquisa possível. À equipe de secretaria e enfermagem do Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal (ICTDF), em especial Geovan e Élcia, pelo auxílio no contato inicial com os pacientes e recrutamento dos participantes da pesquisa. À equipe de transplante cardíaco do ICTDF, pelo cuidado e trabalho realizado com tantos pacientes e famílias que receberam uma nova vida por meio da doação de órgãos. Finalmente, a todos os participantes e familiares pelo tempo disponibilizado e contribuições essenciais para a pesquisa, nossos sinceros agradecimentos.

Carolina e Mariana

RESUMO

Essa pesquisa teve como objetivo determinar a prevalência e as repercussões da COVID-19 em pacientes receptores de transplante cardíaco atendidos no hospital cardiológico de referência no Distrito Federal, no período de março de 2020 a julho de 2022, identificando a gravidade e as repercussões clínicas apresentadas. A COVID-19 é uma doença infectocontagiosa causada pelo SARS-COV-2, primeiramente identificada na China, em dezembro de 2019. Atualmente, atingiu aproximadamente 681.253 óbitos somente no Brasil. A maior mortalidade e gravidade da doença foi observada em idosos e pacientes com maior risco cardiovascular, devido a hipertensão arterial, diabetes e obesidade. Uma vez que receptores de transplante cardíaco apresentam elevada prevalência de comorbidades cardiovasculares e realizam terapia de imunossupressão contínua, acredita-se que sejam mais vulneráveis à COVID-19. Trata-se de uma pesquisa quantitativa, qualitativa e observacional, não-experimental, realizada no Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal (ICTDF). Os dados foram coletados por meio de entrevistas telefônicas e acesso aos prontuários eletrônicos dos pacientes. Foram entrevistados 93 pacientes, dentre eles 13 crianças e 80 adultos transplantados cardíacos. Mensuraram-se os dados quantitativos pela ferramenta *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), para análise estatística. Quanto aos dados qualitativos, foram analisados de forma subjetiva pelos pesquisadores, sendo todos os dados separados em população adulta e pediátrica. A prevalência de COVID-19 na população total de estudo foi 33,4%. A maioria dos pacientes adultos infectados era do sexo masculino, acima de 50 anos, e apresentava hipertensão, diabetes ou doença renal crônica. Os principais sintomas foram: febre (59%), tosse (52%), dispneia (41%), cefaleia (38%), mialgia (38%) e rinorreia (34%). A maioria dos pacientes teve a terapia imunossupressora mantida durante a infecção aguda. A taxa de hospitalização nos adultos foi de 17%. Apenas duas crianças foram infectadas por COVID-19, uma delas com necessidade de hospitalização em UTI. As taxas de vacinação com pelo menos uma dose foram de 95% em adultos e 85% em crianças. Conclusão: A prevalência da COVID-19 em pacientes receptores de transplante cardíaco foi duas vezes maior do que na população geral, entretanto, os desfechos clínicos encontrados não indicaram maior gravidade da doença nessa população.

Palavras-chave: transplante cardíaco; COVID -19; repercussões clínicas; prevalência.

LISTAS DE FIGURAS, TABELAS, QUADROS, GRÁFICOS, SÍMBOLOS E ABREVIações

Gráfico 1 – Prevalência de COVID-19 em transplantados cardíacos por faixa etária	18
Gráfico 2 – Prevalência de COVID-19 em adultos transplantados cardíacos no período de março de 2020 a julho de 2022	18
Gráfico 3 – Prevalência de COVID-19 em adultos transplantados cardíacos segundo o sexo	19
Gráfico 4 – Porcentagem de COVID-19 em adultos transplantados cardíacos segundo tempo de transplante	19
Gráfico 5 – Prevalência de comorbidades nos adultos transplantados cardíacos com COVID-19	19
Gráfico 6 – Prevalência dos sintomas em adultos transplantados cardíacos com COVID-19	20
Gráfico 7 – Taxa de hospitalização em adultos transplantados cardíacos com COVID-19	20
Gráfico 8 – Prevalência de sintomas persistentes por mais de 1 mês após a COVID-19 nos adultos transplantados cardíacos com infecção	21
Gráfico 9 – Taxa de vacinação contra COVID-19 em adultos transplantados cardíaco	22
Gráfico 10 – Prevalência de covid-19 em crianças transplantadas cardíacas no período de março de 2020 a julho de 2022	22
Gráfico 11 – Taxa de vacinação contra covid-19 em crianças transplantadas cardíacas	23

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	8
3	MÉTODO	14
4	RESULTADOS	17
5	DISCUSSÃO	23
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	26
	REFERÊNCIAS	27
	ANEXO A - QUESTIONÁRIO	30
	ANEXO B – INFORMAÇÕES DO PRONTUÁRIO	32
	ANEXO C – TERMO DE CONSCIENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	33
	ANEXO D – TERMO DE CONSCIENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (responsáveis legais)	35
	ANEXO E – TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	38

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*) é uma doença infectocontagiosa causada pelo SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) que foi primeiramente identificada em Wuhan, China, em dezembro de 2019.¹ Atualmente, atingiu 223 países, provocou mais de 6 milhões de mortes no mundo e 681.253 óbitos somente no Brasil.^{2,3}

Diante da pandemia que se estende por 2 anos, diversas variantes virais foram identificadas e transmitidas. A principal variante, ômicron, pela primeira vez notificada à OMS em 24 de novembro de 2021 pela África do Sul, apresentou maior transmissibilidade no final do ano de 2021 e início de 2022. No último ano, houve aumento expressivo no número de casos de COVID-19 no Distrito Federal: 431.771 casos em julho de 2021 para 829.549 casos em julho de 2022.^{3,4} Foi observada maior mortalidade e gravidade da doença em idosos e pacientes com maior risco cardiovascular, sobretudo, devido a hipertensão arterial, diabetes e obesidade.

Uma vez que receptores de transplante cardíaco apresentam elevada prevalência de comorbidades cardiovasculares e realizam terapia de imunossupressão contínua, acredita-se que sejam mais vulneráveis à COVID-19.⁵ Estudo multicêntrico realizado na Alemanha identificou maior mortalidade em pacientes transplantados cardíacos quando comparada a taxa de mortalidade por COVID-19 na população geral. Nesse estudo, a alta mortalidade nos pacientes transplantados foi relacionada a disfunção ventricular direita, arritmias, eventos tromboembólicos e biomarcadores cardíacos elevados.⁶

A infecção por COVID-19 pode representar um maior risco de lesão ao miocárdio, demonstrado pela elevação de marcadores de necrose miocárdica. Apesar dos mecanismos fisiopatológicos da lesão cardíaca relacionada à infecção ainda não estarem bem estabelecidos, sua presença indica maior gravidade da doença.⁷ Porém, em pacientes transplantados, mesmo com a elevação dos marcadores, algumas vezes não se identifica a expressão clínica de lesão miocárdica, o que pode estar relacionada a uma possível proteção pelos imunossupressores.⁵

Devido ao caráter inflamatório da infecção grave por COVID-19, é possível que a imunossupressão realizada em receptores de transplante cardíaco possa amenizar a gravidade dos sintomas na fase inflamatória da doença.⁸ A proteção imunomoduladora dos

inibidores da calcineurina e outros imunossupressores pode estar associada à redução de determinadas interleucinas e à regulação da proliferação e maturação de linfócitos T, parcialmente responsáveis, pela inflamação pulmonar excessiva na COVID-19.⁹

Até o momento, há poucos estudos a respeito dos efeitos da COVID-19 em pacientes transplantados cardíacos e não há confirmação de que a imunossupressão seja um fator protetor contra as manifestações graves da doença nesses pacientes. Portanto, essa pesquisa visa identificar a prevalência da COVID-19 em transplantados cardíacos, avaliar a gravidade e o impacto da doença a longo prazo nessa população imunocomprometida.

O objetivo da pesquisa foi determinar a prevalência e as repercussões da COVID-19 em pacientes receptores de transplante cardíaco atendidos no serviço de cardiologia de um hospital de referência no Distrito Federal, no período de março de 2020 a julho de 2022. Além disso, identificar a gravidade da apresentação da COVID-19 nessa população, caracterizar as repercussões clínicas durante as quatro primeiras semanas de infecção e eventual presença de síndrome pós-COVID nos receptores de transplante cardíaco.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Em janeiro de 2021 foi publicado estudo retrospectivo, observacional, com 47 pacientes, com teste RT-PCR (*real-time reverse transcription polymerase chain reaction*) positivo para COVID-19, em sete centros de transplante cardíaco na Itália. Nesses pacientes, os principais fatores de risco foram hipertensão arterial sistêmica (64%), dislipidemia (47%) e 17% apresentam sobrepeso ou obesidade (IMC > 25 kg/m²). Os sintomas agudos mais frequentes foram febre (87%), tosse (70%), dispneia (70%) e houve demonstrações radiológicas de pneumonia em 72% dos pacientes. A taxa de hospitalização foi de 81% e 36% necessitaram de ventilação mecânica, a letalidade foi de 29%, o dobro da letalidade na população geral. A maior mortalidade ocorreu nos pacientes com a forma pulmonar primária, relacionada a insuficiência respiratória aguda como principal causa de morte.¹⁰

Um estudo brasileiro realizado em um grande centro de transplantes em São Paulo, com cerca de 50 transplantados cardíacos por ano, analisou uma coorte de 40 pacientes transplantados cardíacos com RT-PCR reagente para COVID-19, destes, 60% eram homens, com mediana de 53 anos de idade e tempo médio de transplante de 34 meses. Nessa

população, foi identificada uma taxa de hospitalização de 83% e a apresentação clínica composta principalmente de sintomas respiratórios (65%). Observaram-se alterações radiológicas em 67,5% dos casos, disfunção ventricular esquerda em 12,5%, e trombose venosa profunda em 5%. A taxa de mortalidade em 30 dias foi de 12,5%, sendo as infecções nosocomiais a principal causa. Ademais, a linfopenia foi um importante marcador associado a maior mortalidade nessa população.¹¹

Indivíduos receptores de transplante cardíaco necessitam de terapias de imunossupressão para evitar a rejeição do enxerto. Contudo, considerando a imunossupressão como um fator de risco para infecções, a terapia imunossupressora foi reduzida ou suspensa na maioria dos pacientes desse estudo, proporcionando rejeição do enxerto em dois pacientes (5%). Esse achado sugere cautela em relação a redução agressiva da imunossupressão e da necessidade de acompanhamento, a longo prazo, para receptores de transplante cardíaco com COVID-19, gerando um questionamento em relação a existência de proteção da imunossupressão para hiperinflamação causada pelo SARS-CoV-2 e se a infecção por esse patógeno poderia ser um gatilho para episódios de rejeição.¹¹

A população mundial está suscetível a infecção pelo SARS-Cov 2, porém um dos maiores riscos é referente aos indivíduos imunossuprimidos, o que possivelmente torna os receptores de transplante cardíaco mais vulneráveis à infecção grave por SARS-Cov 2. Desse modo, um estudo realizado em um hospital terciário com um grupo de 381 receptores de transplante cardíaco que faziam acompanhamento ambulatorial, identificou 20 pacientes diagnosticados com COVID-19, que, inicialmente, foram admitidos com febre associada a tosse, dispneia ou vômitos.¹²

O estudo identificou uma prevalência de 5,2% e a maioria casos de COVID-19 eram do sexo masculino e com idade entre 50 a 64 anos. Estes foram divididos em 3 grupos em relação à gravidade da infecção: 6 pacientes eram assintomáticos ou tinham sintomas leves sem necessidade de internação hospitalar (grupo A); 12 foram internados por sintomas respiratórios (grupo B); e 2 apresentaram sintomas graves, com necessidade de internação na UTI (grupo C). Viu-se 50% dos pacientes do grupo B e 100% do grupo C necessitou de oxigênio suplementar e a taxa de mortalidade foi de 10% na população de estudo.¹²

Dessa forma, o estudo propõe no manejo da infecção, além das condutas já realizadas em paciente imunocompetentes, a modificação do tratamento imunossupressor de acordo com

o nível de gravidade, criando um equilíbrio entre redução e ajuste da imunossupressão, controle rigoroso da situação cardiológica e tratamento da infecção, com objetivo de proteger tais indivíduos.¹²

Em Boston (EUA), um estudo de coorte multicêntrico realizado, de abril a novembro de 2020, com 17012 receptores de transplantes de órgãos sólidos internados relatou o diagnóstico de infecção por SARS-CoV 2 em 9,88% dos pacientes (1682), dos quais 153 eram transplantados cardíacos. Os pacientes transplantados hospitalizados com COVID-19 apresentaram maior necessidade de ventilação mecânica, internação em unidade de terapia intensiva e mortalidade intra-hospitalar, em comparação com receptores de transplantes sólidos hospitalizados durante o mesmo período, porém sem o diagnóstico de COVID-19. Esse fato enfatiza a vulnerabilidade desses pacientes em relação aos resultados adversos após o COVID-19 e a necessidade de estratificação de risco precoce e intervenção no cuidado de receptores de transplantes com COVID-19.¹³

Em outro estudo de coorte retrospectivo multicêntrico realizado nos Estados Unidos com 2.307 pacientes receptores de transplante sólidos (coração, rim, fígado e pulmão) com diagnóstico de COVID-19, observou-se uma alta mortalidade e taxa de desfechos indesejáveis, em sua maioria relacionado a maior carga de comorbidades em pacientes transplantados, dentre as principais obesidade, HAS, diabetes, dependência de nicotina, insuficiência cardíaca e doenças isquêmicas do coração.¹⁴

Em relação aos receptores apenas de transplante cardíaco (n = 183), a mortalidade em 30 dias foi de 7,10%, 66 pacientes necessitaram de internação e 26 de cuidados intensivos, apenas 13 (7,10%) com necessidade de uso de ventilação mecânica. Atualmente, assim como relatado na literatura disponível, existe uma elevada taxa de mortalidade nessa população vulnerável, sendo essencial o diagnóstico precoce e a vigilância intensiva desses pacientes.¹⁴

Um estudo retrospectivo realizado com 232 receptores de transplante cardíaco de hospital em Nova York (EUA) verificou uma prevalência de 15,9% da infecção prévia por COVID 19. O diagnóstico foi realizado por meio de testes sorológicos (IgG e IgM) e/ou RT-PCR positivos. A prevalência identificada nessa coorte foi menor se comparada à prevalência de 27% em 1 milhão de testes realizados pela NYC Dept of Health. Entre os pacientes que testaram positivo para COVID 19, a maioria apresentava fatores de risco associados: 84% eram hipertensos e 73% eram diabéticos.¹⁵

Em relação ao quadro clínico, 32% dos pacientes foram assintomáticos, 30% apresentaram sintomas leves e quadros graves representaram 38% dos casos. A maior gravidade e óbitos (taxa de letalidade de 13,5%) ocorreram em pacientes com comorbidades e de idade mais avançada. Por outro lado, o estudo demonstrou que mesmo com a imunossupressão, 90% dos pacientes que foram infectados pela COVID-19 desenvolveram anticorpos protetores em um período de 2 meses.¹⁵

Estudo americano analisou uma série de casos com 28 receptores de transplante cardíaco com diagnóstico de COVID-19, sendo 79% do sexo masculino, com idade mediana de 64 anos e tempo de transplante de 8,6 anos. Esses pacientes apresentavam, em geral, múltiplas comorbidades, como hipertensão, diabetes, obesidade, doença renal crônica em estágio avançado e vasculopatias do enxerto. Em relação ao quadro clínico, manifestou-se principalmente febre, sintomas gastrointestinais, dispneia e tosse, de modo que 22 (78,6%) pacientes foram internados, 7 necessitaram de intubação orotraqueal e 3 de diálise. Além disso, foi evidenciada lesão miocárdica (elevação da troponina T de alta sensibilidade) em 13 pacientes e elevada taxa de letalidade (25%).¹⁶

Uma revisão sistemática realizada com 215 artigos e metanálise com 60 artigos a respeito do impacto da covid 19 em transplantados de órgãos sólidos identificou que os principais sintomas da infecção nesses pacientes foram: febre (70%), tosse (63%), dispneia (49%) e diarreia (30%). A revisão contou com 141 casos de transplantes cardíacos. A maioria dos pacientes foi hospitalizada (80%), porém isso pode não refletir maior gravidade da doença, uma vez que a internação pode ter decorrido da maior necessidade de monitorização desses pacientes. A incidência de infecção do trato respiratório inferior (79%) e admissão na UTI (29%) encontradas são similares aos valores da população em geral. Entretanto, a mortalidade de 18,6% identificada é consideravelmente maior que na população geral nos Estados Unidos (3,3%). Em geral, durante o período de infecção, houve redução ou retirada completa dos fármacos imunossupressores antimetabólicos.¹⁷

Um estudo multicêntrico, realizado em 24 centros de transplantes cardíacos na Alemanha nos primeiros meses da pandemia, avaliou 21 receptores de transplante cardíaco com COVID-19, sendo 81% do sexo masculino, com média de idade de 58,6 anos. Além da imunossupressão crônica como fator de risco, apresentavam também hipertensão arterial (71,4%), dislipidemia (71,4%), diabetes mellitus (33,3%), insuficiência renal crônica com

necessidade de diálise (28,6%) e doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma (19,0%). Os sintomas e sinais mais comuns foram: dispneia (85,7%), tosse (76,2%), mialgia e/ou fadiga (76,2%), rinite (66,7%) e febre (66,7%). Na evolução, 62% dos pacientes apresentaram um curso leve/moderado e sem necessidade de ventilação mecânica. Entretanto, principalmente em pacientes com curso grave que necessitaram de ventilação mecânica invasiva (38,1%), foram relatados eventos tromboembólicos, disfunção de ventrículo direito, pressão arterial pulmonar elevada e regurgitação da valva tricúspide, além da elevação de biomarcadores cardíacos, como troponina e NT-proBNP. Nesse estudo, observou-se elevada taxa de mortalidade (33%), o que enfatiza a importância da monitorização cardiovascular e cautela na avaliação clínica desses pacientes quando infectados por COVID-19.⁶

Outro estudo multicêntrico realizado na Espanha, analisou 778 receptores de transplantes órgãos sólidos com diagnóstico de COVID-19, sendo 69 pacientes transplantados cardíacos, 54 do sexo masculino (79%), com mediana de idade e tempo de transplante de 64 anos e 122 meses, respectivamente. Dentre esses, 51 pacientes foram internados, sete em unidade de terapia intensiva, dos quais, apenas três utilizaram ventilação mecânica invasiva e dois apresentaram choque séptico. Dessa forma, a taxa de mortalidade referida nesta coorte de transplantados cardíacos foi de 22%. A taxa de mortalidade e a incidência de COVID-19 em receptores de órgãos sólidos foram duas vezes maiores quando comparada às taxas da população geral espanhola, possivelmente devido ao uso crônico de imunossupressores. Aventou-se a hipótese de que a presença de uma sintomatologia mais evidente nesses indivíduos e um acompanhamento mais próximo por parte da equipe de saúde nos centros de transplantes possam auxiliar na terapêutica e na prevenção de possíveis complicações.¹¹

Uma revisão sistemática e meta-análise com 18 estudos relataram um total de 5588 pacientes com transplante cardíaco, com 2,54% com diagnóstico de infecção por COVID-19, de modo que a taxa de mortalidade foi de 27,6% e de hospitalização foi de 82,9%. Apresentando assim, taxas significativamente maiores quando comparadas a população em geral, devido o uso de imunossupressores que aumentam a probabilidade de doença sintomática e mau prognóstico, com uma progressão descontrolada. Essa pesquisa demonstrou que as chances de ser diagnosticado com COVID-19 são cinco vezes maiores em receptores de transplante de coração.¹⁸

A partir disso, outra revisão sistemática de literatura com 33 artigos incluindo 74 pacientes receptores de transplante de coração ou coração-rim que foram infectados por COVID 19 durante os primeiros 20 meses de pandemia. A letalidade foi maior (20%) comparada a letalidade na população geral dos EUA. A taxa de hospitalização foi de 90%, sendo 16% em UTI e apenas 6% dos pacientes apresentaram sintomas leves. A maioria dos infectados eram homens (82%) e apresentavam comorbidades associadas: hipertensão (50%), diabetes (36%) e doença renal crônica (31%), com sobreposição dessas condições. Em 27% dos pacientes manteve-se o esquema de imunossupressão habitual mesmo durante o período de infecção. Os principais sintomas foram: febre (59%), tosse (59%), dispneia (72%), diarreia (33%) e mialgia (25%). Verificou-se disfunção ventricular esquerda em 6,7% dos pacientes, o que se pode atribuir à provável miocardite causada pela COVID, e não houve nenhum caso de rejeição aguda do enxerto.¹⁹

A revisão sistemática foi realizada com 39 artigos do período de fevereiro a agosto de 2020 incluindo, no total, 415 pacientes transplantados cardíacos infectados pela COVID 19. Foi também identificada predominância da infecção no sexo masculino (77%) associada a comorbidades. Além da imunossupressão, fatores de risco adicionais foram hipertensão (69%), diabetes (36%) e doença renal crônica (36%). Os principais sintomas apresentados foram febre (70%), tosse (67%), dispneia (61%) e sintomas gastrointestinais (38%). Os exames laboratoriais demonstraram aumento dos marcadores inflamatórios (proteína C reativa e procalcitonina) e leucopenia absoluta na maioria dos casos, fator associado à maior mortalidade. Apenas 28% dos pacientes apresentaram radiografia/tomografia de tórax normais. A taxa de letalidade da infecção por COVID 19 nesses pacientes foi de 23%, assim como a taxa de hospitalização em UTI (23%).²⁰

Nota-se entre os receptores de transplantes adultos uma taxa de mortalidade mais alta que a população geral, devido à sua imunossupressão ao longo da vida. Em relação à faixa etária pediátrica, ainda existem poucos estudos e em sua maioria com uma amostra pequena, porém estes contrastam-se com os resultados publicados de receptores adultos de transplantes de órgãos sólidos, que tiveram pior progressão da doença e altas taxas de mortalidade.²¹

Estudo na Califórnia (EUA) realizou o rastreamento de COVID 19 em pacientes transplantados cardíacos pediátricos durante o primeiro ano de pandemia (de março de 2020

a março de 2021). Foram realizados testes de RNA PCR e sorologias (IgG e IgM) que diagnosticaram a COVID 19 em 21% das crianças (N=94). Mais da metade dos pacientes (55%) eram assintomáticos no momento do diagnóstico. Durante o ano de estudo, não houve nenhum óbito e os pacientes permaneceram em uso de imunossupressores (tacrolimus e micofenolato). Apesar disso, identificou-se boa resposta na produção de anticorpos, com soroconversão maior que 70% e persistindo por tempo semelhante ao de crianças não transplantadas (> 90 dias).²¹

Considerando a população pediátrica, outro estudo transversal realizado com 168 pacientes pediátricos receptores de transplantes sólidos (incluindo coração, fígado e rins), 50 eram transplantados cardíacos, dentre os quais apenas 18% apresentaram diagnóstico de COVID-19. Nessa faixa etária notou-se, que mesmo nesses pacientes mais vulneráveis, 50% eram assintomáticos e os demais apresentaram manifestações clínicas autolimitadas, como febre, congestão nasal, tosse, mal-estar, cefaleia, dor abdominal ou diarreia, anosmia ou ageusia. Apenas 1 paciente foi internado, porém sem necessidade de oxigênio. Durante o estudo não houve relatos de rejeição ou disfunção do enxerto.²²

3 **MÉTODO**

Trata-se de uma pesquisa quantitativa, qualitativa e observacional, não-experimental, realizada no Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal (ICTDF), localizado em Brasília (DF), com o objetivo de coletar dados de prevalência e evolução da COVID-19 em pacientes transplantados cardíacos.

A população de estudo foi composta por 93 pacientes, dentre eles 13 crianças e 80 adultos que realizaram transplante cardíaco no serviço do Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal (ICTDF) até o dia 28 de fevereiro de 2022.

Critérios de inclusão:

1. Ter sido submetido a transplante cardíaco no Instituto de Cardiologia do Distrito Federal até o dia 28 de fevereiro de 2022.
2. Permanecer em acompanhamento pós-transplante pela equipe do hospital.

Critérios de exclusão:

1. Pacientes que, apesar de terem realizado transplante no ICTDF, não realizam acompanhamento no hospital.

2. Falecimento antes do dia 1° de março de 2020.

Após a aprovação pelo comitê de ética, coletaram-se os dados, durante o período de março a julho de 2022 por meio de acesso aos prontuários eletrônicos e entrevistas telefônicas com os pacientes transplantados de coração. No caso das crianças (menores de 18 anos), a entrevista foi realizada com os pais ou parentes de primeiro grau. Foram consideradas, para fins de prevalência, as infecções por COVID-19 ocorridas no período de março de 2020 a julho de 2022, levando em consideração apenas os casos positivos para COVID-19 após terem sido submetidos ao transplante cardíaco.

As informações foram coletadas por meio de entrevistas telefônicas utilizando o questionário do Anexo A e acesso a prontuários eletrônicos dos pacientes (Anexo B) no hospital cardiológico de referência, mediante o consentimento livre e esclarecido, assinado pelos participantes ou familiares no momento da consulta de acompanhamento ambulatorial.

Os pacientes ou familiares foram contatados pelos pesquisadores por telefone, a partir dos dados de atendimentos prévios realizados pela equipe de transplante do ICTDF, em data e hora convenientes aos participantes para responderem ao questionário, com perguntas a respeito da infecção por COVID-19, o tempo de transplante, presença de comorbidades, gravidade e principais sintomas da infecção aguda, necessidade de internação hospitalar (local e duração), tratamentos realizados, complicações ou sintomas persistentes após quatro semanas do início dos sintomas e dados sobre a vacinação contra COVID-19. Quanto aos prontuários eletrônicos, os dados coletados referem-se aos parâmetros laboratoriais dos pacientes (taxa de filtração glomerular, marcadores de lesão miocárdica), parâmetros clínicos (classe funcional NYHA, sintomas de síndrome pós COVID-19, episódios de rejeição) e sobre as alterações realizadas na imunossupressão, antes, durante e após a infecção por COVID-19.

Ressalta-se que a coleta das informações ocorreu após a explicação e concordância do participante ou responsável (no caso de participantes menores de 18 anos) com o Termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE (Anexo C), Termo de consentimento livre e esclarecido para responsáveis legais (Anexo D) e Termo de assentimento livre e esclarecido (Anexo E), com a metodologia da pesquisa explicitada, assim como o esclarecimento de que os dados serão utilizados unicamente para fins científicos, garantindo-se o sigilo e

confidencialidade das informações coletadas. Dessa forma, os questionários e os prontuários foram identificados por códigos.

Mensuraram-se dados quantitativos pela ferramenta *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), para análise estatística. Quanto aos dados qualitativos, foram analisados de forma subjetiva pelos pesquisadores, sem a necessidade de tratamento estatístico. A prevalência da COVID-19 foi calculada na coorte de pacientes transplantados no período de março de 2020 a julho de 2022 e foram estratificadas para cada faixa etária (de 0 a 18 anos, de 18 a 50 anos e maiores de 50 anos) com o objetivo de comparação dos dados.

Os dados secundários, separados entre os pacientes adultos e pediátricos, foram mensurados e descritos em tabelas, considerando o sexo, idade, vacinação (número de doses), comorbidades, hospitalizações (UTI e enfermaria), sintomas, complicações, medicações utilizadas e imunossupressão. Além disso, os dados subjetivos foram analisados individualmente.

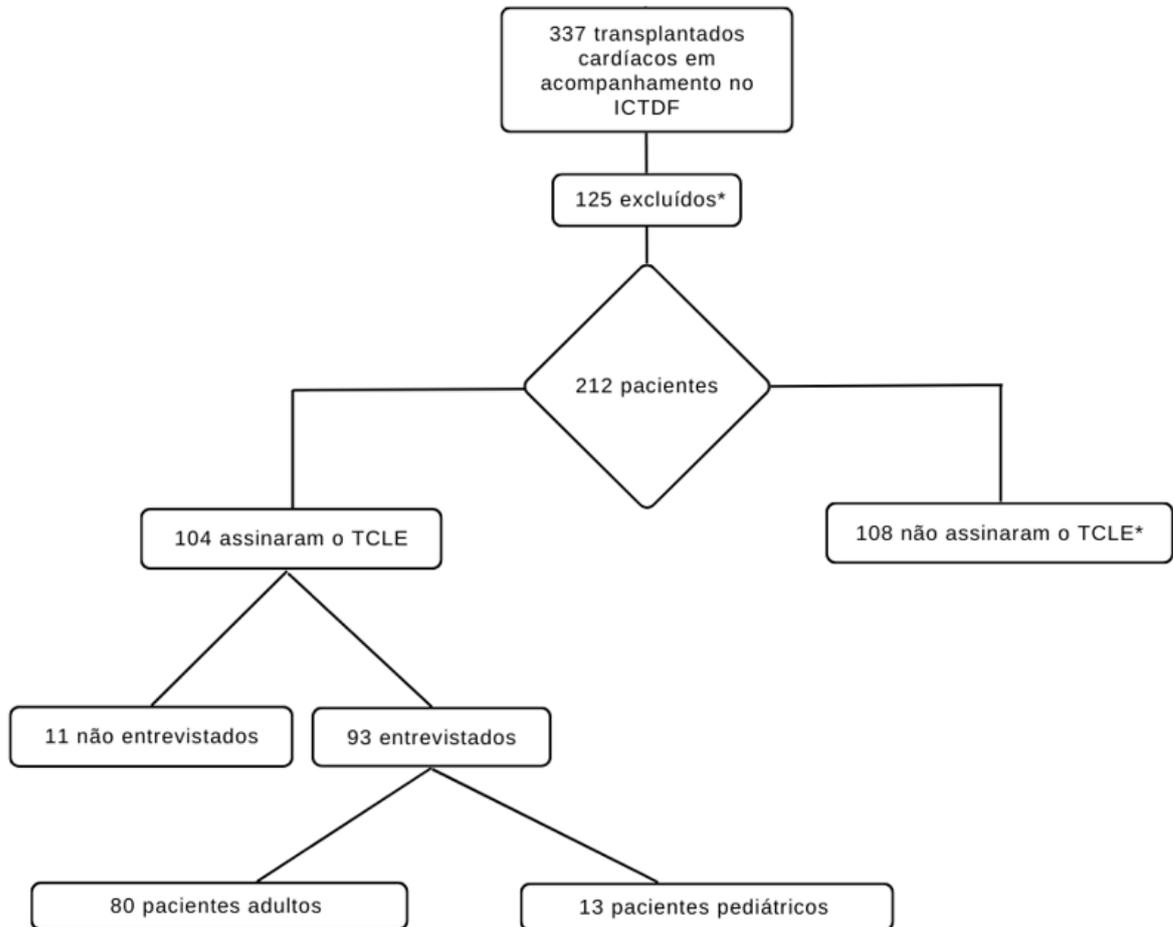
Desde o início do serviço de transplante cardíaco, o ICTDF realizou o acompanhamento de 337 pacientes receptores de transplante de coração (305 adultos e 32 pediátricos), foram excluídos da pesquisa 12 pacientes por terem sido transplantados em outro serviço e 10 pacientes por terem sido submetidos ao transplante após dia 28 de fevereiro de 2022. Além disso, foram excluídos 101 óbitos ocorridos anteriormente ao início da pandemia (1º de março de 2020) e 2 pacientes em que não foi registrada a data do óbito no sistema eletrônico.

Dessa forma, 212 pacientes foram elegíveis para realização da pesquisa, porém, 108 indivíduos foram excluídos do estudo por não terem assinado o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Dentre eles, 21 foram óbitos ocorridos no período de março de 2020 a julho de 2022, dos quais 2 foram decorrentes de COVID-19. Os 87 pacientes restantes não tiveram a oportunidade de assinar o TCLE por não terem comparecido a consultas no hospital durante o período de coleta de dados, pelo fato de o acompanhamento ocorrer segundo necessidade do paciente ou da frequência prevista pela equipe após o transplante.

Diante disso, 104 pacientes consentiram a participação durante as consultas de acompanhamento ambulatorial no período de coleta de dados (março a julho de 2022). Foram realizadas 93 entrevistas e 11 participantes não realizaram a entrevista, devido a dificuldade de contato (números inexistentes ou não atenderam as ligações quando contactados).

Portanto, a população de estudo foi composta por 93 pacientes transplantados cardíacos, sendo 80 adultos e 13 crianças.

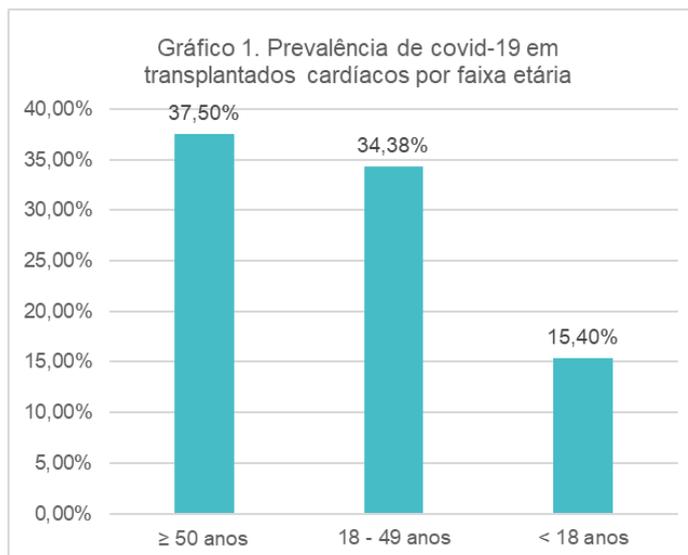
Fluxograma 1. Seleção de participantes da pesquisa



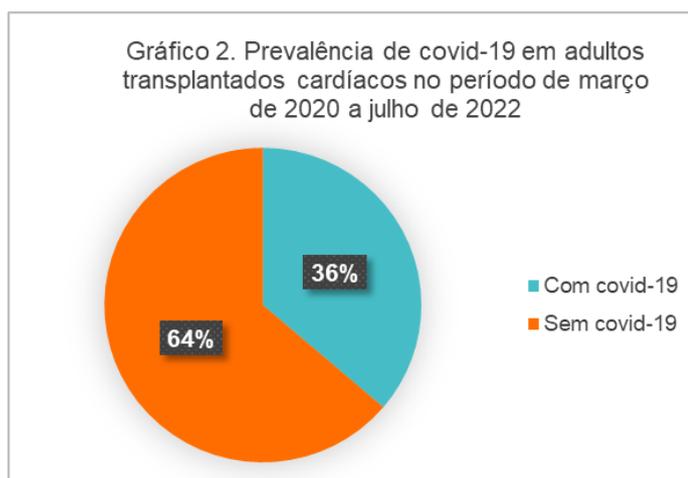
*Para maiores informações consultar o texto

4 RESULTADOS

O número de casos de COVID-19 no período de março de 2020 a julho de 2022 na população total do estudo (93 pacientes transplantados cardíacos) foi de 31 pacientes, resultando em uma prevalência de 33,4%. Analisando separadamente, segundo a faixa etária, foi identificada maior prevalência de infecções nos pacientes maiores de 50 anos (37,5%), como demonstrado no Gráfico 1.



Os diagnósticos de COVID-19 foram, em sua maioria, confirmados por testes laboratoriais positivos: RT-PCR (61,3%) ou teste de antígeno viral (22,6%). Os demais casos da infecção foram diagnosticados de forma clínico-epidemiológica.



Com relação apenas à população adulta (a partir de 18 anos), observamos prevalência de 36% (gráfico 2) e uma predominância de infecções no sexo masculino (62%) (gráfico 3). A maioria dos pacientes COVID-19 tinha entre 1 e 5 anos de transplante cardíaco (gráfico 4) e 55% relataram a presença de comorbidades associadas. As principais comorbidades relatadas pelos indivíduos com COVID-19 foram hipertensão arterial (24%), diabetes (13,8%) e doença renal crônica (10,3%), de acordo com o gráfico 5. Os sintomas mais comuns na fase aguda da infecção foram febre (59%), tosse (52%), dispneia (41%), cefaleia (38%), mialgia (38%), rinorreia (34%), fadiga (34%), ageusia (24%), dor de garganta (24%) e hiposmia/anosmia (14%), representados no gráfico 6.

Gráfico 3. Prevalência de covid-19 em adultos transplantados cardíacos segundo o sexo

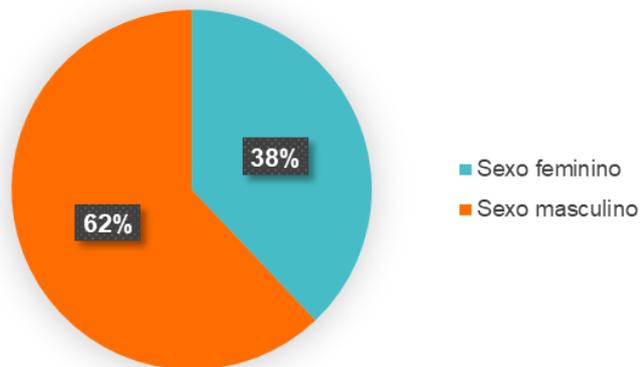


Gráfico 4. Porcentagem de covid-19 em adultos transplantados cardíacos segundo tempo de transplante

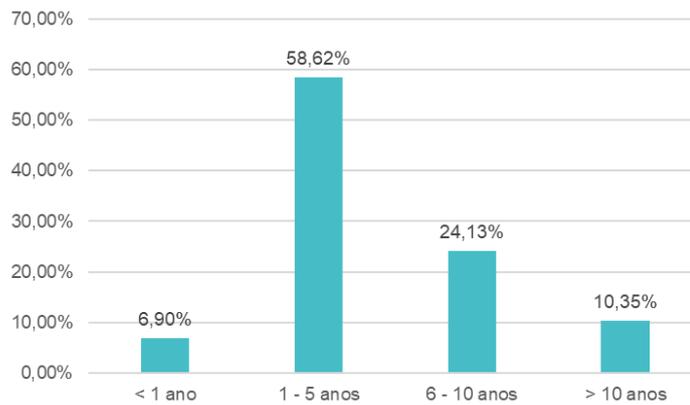
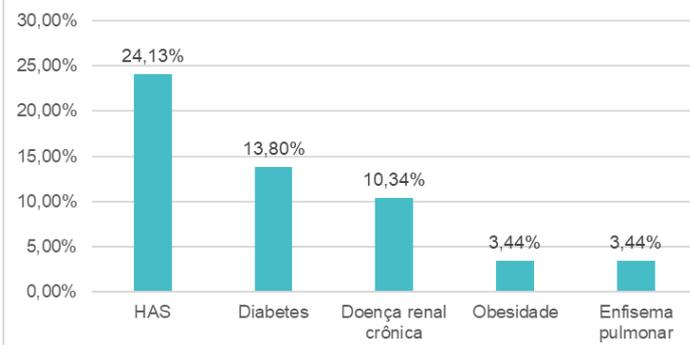
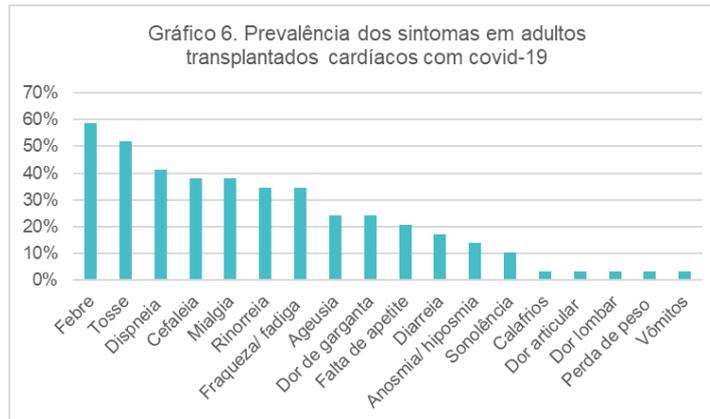


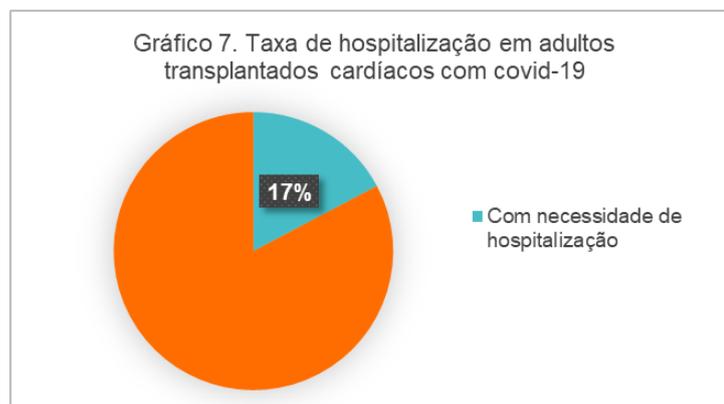
Gráfico 5. Prevalência de comorbidades nos adultos transplantados cardíacos com covid-19





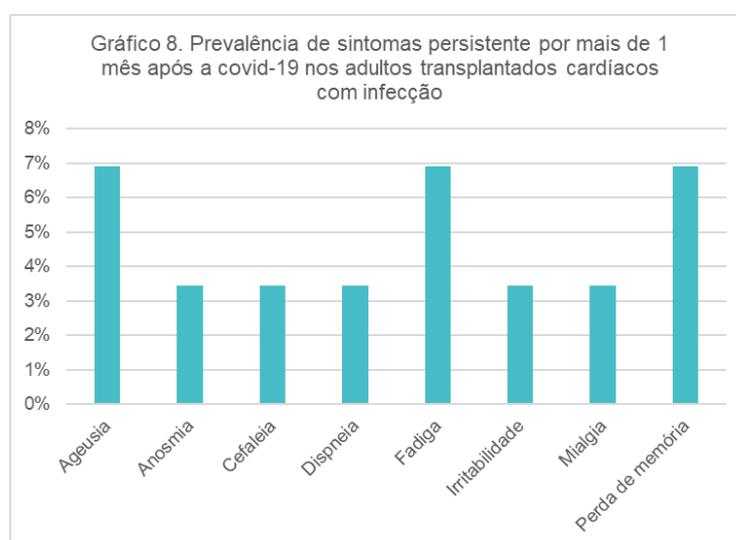
Quanto às medicações em uso, a maioria dos infectados por COVID-19 fazia uso de tacrolimus e micofenolato (20 pacientes, 68%), 6 pacientes usavam ciclosporina e micofenolato (20,6%) e 1 paciente usava tacrolimus e azatioprina (3,4%). Além disso, 5 pacientes (17,2%) faziam uso de prednisona associada aos medicamentos citados e 2 pacientes não souberam informar sobre a imunossupressão utilizada. Foi relatada a suspensão da imunossupressão por apenas quatro pacientes (13%) durante o período de infecção. Foi introduzida corticoterapia (prednisona ou dexametasona) em três pacientes (10,3%) na fase aguda da doença. Também foi referido uso de antibioticoterapia por três pacientes (10,3%) e oito (27,6%) relataram uso de ivermectina e/ou hidroxiquina.

Dentre os 29 casos de COVID-19 em adultos transplantados cardíacos, a maioria recebeu tratamento ambulatorial (24 pacientes, 82,75%) e cinco pacientes foram internados, resultando em uma taxa de hospitalização de 17%, gráfico 7. Nesse grupo, três pacientes foram internados em Unidade de terapia intensiva (60%) e dois pacientes em enfermaria (40%). O tempo de internação variou de 5 a 75 dias. Durante a internação, três pacientes fizeram uso de oxigenioterapia por máscara não reinalante (60%), um paciente por meio de ventilação não invasiva (VNI) (20%) e um paciente não fez uso de oxigênio (20%).

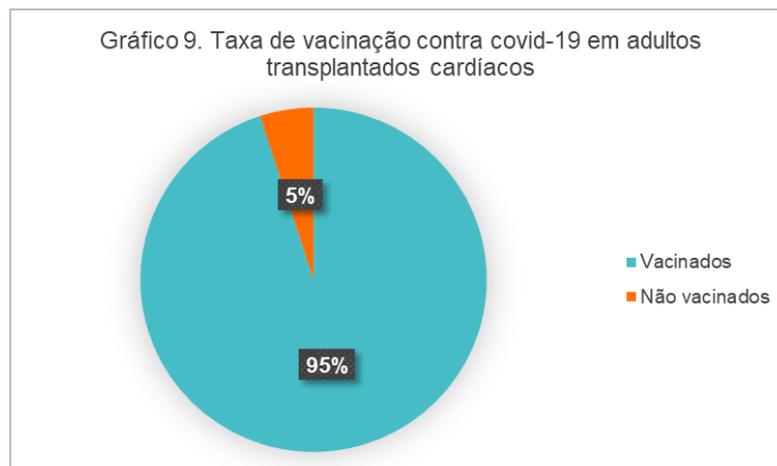


Em relação às complicações apresentadas, todos os pacientes hospitalizados (cinco pacientes) tiveram acometimento pulmonar maior ou igual a 50%. Não houve disfunção sistólica, necessidade de ventilação mecânica ou uso de vasopressores. Apenas um paciente (20%) apresentou redução da taxa de filtração glomerular (49,2 ml/kg/h). Não foram identificadas outras complicações clínicas durante a internação.

A respeito dos sintomas persistentes após quatro semanas do início do quadro de COVID-19, foram relatados ageusia, fadiga, dispneia, anosmia, irritabilidade, mialgia e perda de memória, conforme o gráfico 8. Ressalta-se que houve sobreposição de complicações relatadas por um mesmo paciente.



Quanto à imunização, 95% dos adultos deste estudo foram vacinados (gráfico 9). Destes, um paciente (1,3%) recebeu apenas a primeira dose da vacina, 23 (30,3%) a segunda dose, 42 (55,3%) a terceira dose e dez (13,1%) receberam a quarta dose. As razões pelas quais alguns pacientes não foram vacinados com a primeira dose de vacina ou não completaram o esquema vacinal não foram questionadas durante a entrevista.



Durante o período de realização da pesquisa, foram acompanhados ambulatorialmente no centro de referência de transplante de coração em Brasília, um total de 13 pacientes pediátricos transplantados cardíacos, com mediana de idade 11,8 anos (geralmente usamos a variável média quando a distribuição é normal) e a mediana de tempo após o transplante foi 3,6 anos em uso de tacrolimus e micofenolato. Desses pacientes, 2 relataram infecção por COVID-19 (15%) demonstrado no gráfico 10, com confirmação diagnóstica por RT-PCR ou por exposição a um indivíduo com caso confirmado de COVID-19 seguida da apresentação de sintomas característicos de síndrome gripal.

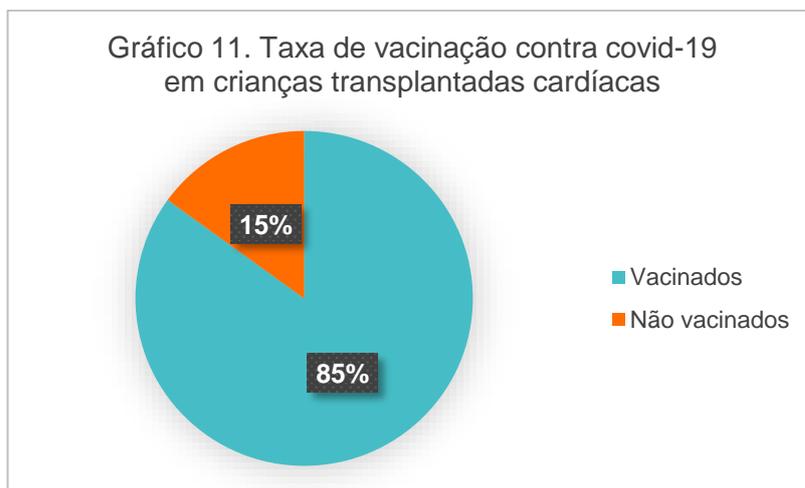


Um paciente, com 16 anos, apresentou sintomas autolimitados que incluíam coriza, mialgia, tosse e cefaleia, com melhora com uso de sintomáticos, sem necessidade de internação, uso de oxigenioterapia e suspensão dos imunossupressores. Não apresentou relato de persistência dos sintomas por mais de 1 mês e alteração na função do enxerto. Entretanto, a outra paciente, sexo feminino com 3 anos, necessitou de hospitalização na Unidade de terapia intensiva (UTI) por 20 dias e relatou suspensão dos imunossupressores

durante esse período (50%). Ambos pacientes negaram uso de hidroxiclороquina e ivermectina.

A criança hospitalizada, estava há 1 ano e 3 meses pós transplante cardíaco com histórico de malignidade, apresentou febre associada a crise de ausência, calafrios, vômito catarral, prostração, falta de apetite, taquipneia com dessaturação até 70%, com aumento da dependência de oxigênio. Foi necessário uso de ventilação mecânica, de modo que após 30 dias de internação recebeu alta, com oxigenioterapia domiciliar por traqueostomia. Em relação aos exames de imagem, observou-se 50 a 75% de comprometimento pulmonar, com diagnóstico de pneumonia bacteriana associada a COVID-19, com relato de uso de antibioticoterapia (cefepime, ceftriaxone e ampicilina/sulbactam) durante a hospitalização, metilprednisolona, broncodilatador e sintomáticos. Não houve alteração da função do enxerto, a função renal durante a infecção manteve-se preservada e a troponina de 0,1 ng/mL.

Em relação a imunização na população pediátrica, 85% foram vacinados contra COVID-19, dentre as quais 9% (1 criança) recebeu apenas a primeira dose, 45,5% (5 crianças) recebeu a segunda dose e 45,5% (5 crianças) a terceira dose. As duas crianças não vacinadas (15%) ainda não eram contempladas na faixa etária de vacinação quando foi realizada a entrevista (menores de 3 anos), como mostrado no gráfico 11.



5 DISCUSSÃO

Os pacientes transplantados cardíacos são uma população imunossuprimida, que apresenta maior risco de infecções virais e bacterianas. Em relação à COVID-19, a prevalência identificada no estudo é em torno de 2 vezes maior do que a prevalência na população geral

no Brasil. Além da imunossupressão, a maioria dos pacientes infectados era do sexo masculino, tinha mais de 50 anos, e apresentava outros fatores de risco como hipertensão, diabetes e doença renal crônica, características semelhantes aquelas apresentadas na literatura.⁹

Assim como o presente estudo, uma pesquisa retrospectiva realizada no Rio Grande do Sul (Brasil) com 62 pacientes transplantados cardíacos identificou uma prevalência de COVID-19 de 34%. As comorbidades apresentadas foram semelhantes: hipertensão (48%), doença renal crônica (43%) e diabetes (5%), bem como os sintomas apresentados: febre (62%), mialgia (33%), tosse (33%), cefaleia (33%) e dispneia (19%). A apresentação clínica foi composta principalmente por sintomas respiratórios, semelhante à população não transplantada. Também é possível que a prevalência da doença tenha sido maior, pois não foram considerados os indivíduos assintomáticos.²³

Por outro lado, o número de casos graves de infecção por COVID-19, com necessidade de hospitalização, foi consideravelmente menor que a encontrada por outros estudos. A taxa de hospitalização encontrada foi de 17%, comparada a 62% identificada no estudo realizado no Rio Grande do Sul. Além disso, não houve nenhuma morte relacionada a COVID-19 identificada nesta pesquisa, pois os dois óbitos ocorridos não haviam sido entrevistados, portanto não foi possível incluí-los no estudo. Essa diferença em relação aos dados encontrados na literatura pode se dever ao tempo limitado de coleta de dados que implicou em exclusão de alguns pacientes devido a não assinatura do termo de consentimento.²³

As complicações ocasionadas pela COVID-19 foram, sobretudo, relacionadas ao acometimento pulmonar da doença (maior que 50%) e infecções bacterianas secundárias, sendo necessário o uso de antibioticoterapia. Não houve história de tromboembolismo venoso ou disfunção sistólica consequentes a COVID-19 nos pacientes hospitalizados, que apresentam formas mais graves da doença. Essas complicações são vistas na literatura, como relatado em estudo alemão, no qual 19% dos pacientes transplantados cardíacos com COVID-19 apresentaram evento tromboembólico, sendo necessária a anticoagulação.⁵

De acordo com os estudos publicados, a coorte de receptores pediátricos de transplante de coração foi menor devido ao pequeno número de crianças transplantadas no ICTDF e em acompanhamento durante o período previsto. Porém, em relação a prevalência de resultados positivos para COVID-19 foi semelhante quando comparados à literatura, com

dois estudos descrevendo a prevalência de 21% e 18% nessa faixa etária em crianças com transplante cardíaco.

Dentre os que tiveram COVID-19, as manifestações clínicas observadas foram: febre, cefaleia, mialgia, vômitos, falta de apetite e sintomas do trato respiratório superior e ou inferior como tosse, coriza e/ou dispneia, porém sem história de sintomas gastrointestinais. Exceto pelos sintomas gastrointestinais, um estudo transversal americano relatou manifestações clínicas semelhantes como anosmia, ageusia, febre, congestão nasal, tosse, mal-estar e cefaleia, além de dor abdominal ou diarreia. Nesta casuística, metade dos pacientes pediátricos com diagnóstico positivo para COVID-19 eram assintomáticos.²²

Receptores de transplante cardíaco tem maior risco de eventos adversos de desenvolver infecção por COVID-19 devido a um sistema imunológico suprimido, porém poucos relatos foram publicados até o momento na população com essa faixa etária. Os resultados apresentados neste estudo, não permitem avaliar a manutenção ou suspensão da imunossupressão, considerando que apenas um paciente foi hospitalizado com necessidade de suspensão da medicação, o qual evoluiu sem alteração da função do enxerto. Entretanto, em um estudo brasileiro com 40 pacientes transplantados cardíacos adultos com COVID-19, a terapia imunossupressora foi reduzida ou suspensa na maioria dos pacientes, proporcionando rejeição do enxerto em dois pacientes (5%).¹¹

A imunização tem como objetivo prevenir, de forma segura, doenças infecciosas, reduzindo de forma eficaz o risco de adoecimento, manifestações graves e conseqüentemente reduzir o número de internações e óbitos, além de alcançar a imunidade do rebanho e interromper por exemplo pandemias.²⁸ No caso da COVID-19, a vacinação iniciou no dia 8 de dezembro de 2020 no Reino Unido, 11 meses após a notificação do primeiro caso da infecção.²⁵ Com a resposta rápida e seu caráter decisivo à contenção da pandemia, o Brasil iniciou a vacinação na segunda quinzena de janeiro de 2021 e atualmente, encontra-se com 85,8% da população brasileira completamente vacinada.²⁷

Apesar de não haver estudos que comprovem o uso desta em pacientes transplantados cardíacos, com base na experiência com outras vacinas e no conhecimento do risco de COVID-19 com repercussões mais grave nessa população, iniciou a vacinação considerando o benefício potencial com risco mínimo, de modo que se mostrou eficaz a mitigação do risco de doença grave e mortalidade.²⁶ No presente estudo, observou-se uma

alta taxa de vacinação nessa coorte de alto risco (95% em adultos e 85% em crianças) e uma taxa de hospitalização de 17% na faixa etária adulta.

Este estudo apresentou limitações por ser um estudo observacional, retrospectivo, em um único centro de receptores cardíacos, com um pequeno tamanho amostral e com dados autorreferidos. Os dados coletados dos prontuários se limitaram aos descritos no sistema eletrônico da instituição (ICTDF) não sendo possível, asseverar as complicações da internação de todos os pacientes, ocorridos em outras instituições.

6 **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A prevalência da COVID-19 em pacientes receptores de transplante cardíaco foi duas vezes maior do que na população geral, o que confirma a maior vulnerabilidade desses indivíduos à infecção. Entretanto, os desfechos encontrados não indicaram maior gravidade da doença, ao contrário do que era inicialmente esperado. A necessidade de hospitalização e as complicações decorrentes da COVID-19 ocorreram na minoria dos pacientes infectados. Além disso, foi constatada elevada taxa de vacinação, sobretudo na população adulta, o que pode explicar, em parte, o menor número de casos graves e hospitalizações.

REFERÊNCIAS

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama*. 2020 Aug 25;324(8):782-93.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard [Internet]. [place unknown]: World Health Organization; 2021 [cited 2021 May 8]. Available from: <https://covid19.who.int/>.
3. Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil: COVID 19 Painel Coronavírus [Internet]. Brasil: Ministério da Saúde; 2021 [revised 2021 May 7; cited 2021 May 8]. Available from: <https://covid.saude.gov.br/>.
4. Lima B, Gibson GT, Vullaganti S, Malhame K, Maybaum S, Hussain ST, Shah S, Majure DT, Wallach F, Jang K, Bijol V. COVID-19 in recent heart transplant recipients: Clinicopathologic features and early outcomes. *Transplant Infectious Disease*. 2020 Oct;22(5):e13382.
5. Rivinius R, Kaya Z, Schramm R, Boeken U, Provaznik Z, Heim C, Knosalla C, Schoenrath F, Rieth A, Berchtold-Herz M, Barten MJ. COVID-19 among heart transplant recipients in Germany: a multicenter survey. *Clinical Research in Cardiology*. 2020 Dec;109(12):1531-9.
6. Dong N, Cai J, Zhou Y, Liu J, Li F. End-stage heart failure with COVID-19: strong evidence of myocardial injury by 2019-nCoV. *Heart failure*. 2020 Jun 1;8(6):515-7.
7. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical–therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020 May;39(5):405.
8. Romanelli A, Mascolo S. Immunosuppression drug-related and clinical manifestation of Coronavirus disease 2019: a therapeutical hypothesis. *American Journal of Transplantation*. 2020 Jul;20(7):1947-8.
9. Bottio T, Bagozzi L, Fiocco A, Nadali M, Caraffa R, Bifulco O, Ponzoni M, Lombardi CM, Metra M, Russo CF, Frigerio M. COVID-19 in heart transplant recipients: a multicenter analysis of the Northern Italian outbreak. *Heart Failure*. 2021 Jan 1;9(1):52-61.
10. Marcondes-Braga FG, Murad CM, Belfort DS, Dantas RC, Lira MT, Aragão CA, Siciliano RF, Mangini S, Seguro LF, Campos IW, Avila MS. Characteristics and Outcomes of Heart Transplant Recipients with Coronavirus-19 Disease in A High-Volume Transplant Center. *Transplantation*. 2021 Mar 22.
11. Coll E, Fernández-Ruiz M, Sánchez-Álvarez JE, Martínez-Fernández JR, Crespo M, Gayoso J, Bada-Bosch T, Oppenheimer F, Moreso F, López-Oliva MO, Melilli E. COVID-19 in transplant recipients: The Spanish experience. *American Journal of Transplantation*. 2020 Oct 23.
12. López-Vilella R, Sánchez-Lázaro I, Trenado VD, Edo SL, Dolz LM, Bonet LA. COVID 19 and heart transplantation. Initial experience in a tertiary hospital. *Transplantation Proceedings*. 2021 set 6. 53(9): 2743–2746.
13. Jering KS, McGrath MM, Causland FR, Claggett B, Cunningham JW, Solomon SD. Excess Mortality in Solid Organ Transplant Recipients Hospitalized with COVID-19: A Large-Scale Comparison of SOT Recipients Hospitalized With or Without COVID-19. *Clinical Transplantation*. 2021 set 24. 36(1): e14492.

14. Hadi YB, Naqvi SF, Kupec JT, Sofka S, Sarwari A. Outcomes of Coronavirus Infectious Disease -19 (COVID-19) in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021 fev 5. 105(6):1365-1371.
15. Patel SR, Gjelaj C, Fletcher R, Luke A, Paschenko A, Farooq M, Saeed O, Vukelic S, Jorde UP. COVID-19 in heart transplant recipients—A seroprevalence survey. *Clinical Transplantation*. 2021 maio 3; 35(7): e14329.
16. Latif F, Farr MA, Clerkin KJ, Habal MV, Takeda K, Naka Y, Restaino S, Sayer G, Uriel N. Characteristics and outcomes of recipients of heart transplant with coronavirus disease 2019. *JAMA cardiology*. 2020 Oct 1;5(10):1165-9.
17. Raja MA, Mendoza MA, Villavicencio A, Anjan S, Reynolds JM, Kittipibul V, Fernandez A, Guerra G, Camargo JF, Simkins J, Morris MI, Abbo LA, Natori Y. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of current literature. *Transplantation Review*. Jan 2021;35(1):100588.
18. Ahmed F, Abid M, Maniya T, Usman MS, Fudim M. Incidence and prognosis of COVID-19 amongst heart transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2021 nov 10.
19. Ilonze OJ, Ballut K, Rao RS, Jones MA, Guglin M. SARS-CoV-2 infection in heart transplant recipients: a systematic literature review of clinical outcomes and immunosuppression strategies. *Heart Failure Reviews*. 2021 out 20.
20. Díaz-Arocutipa C, Carvallo-Castañeda D, Luis-Ybañez O, Pariona M, Rivas-Lasarte M, Álvarez-García J. COVID-19 in heart transplant recipients during February–August 2020: A systematic review. *Clinical Transplantation*. 2021 jun 29. 35(9): e14390.
21. Bansal N, Ovchinsky N, Foca M, Lamour JM, Kogan-Liberman D, Hsu DT, Beddows K, Abraham L, Coburn M, Cunningham R, Nguyen T, Hayde N. COVID-19 infection in pediatric solid organ transplant patients. *Pediatric Transplantation*. 11 out 2021;26(2):e14156.
22. Bock MJ, Kuhn MA, Chinnock RE. COVID-19 diagnosis and testing in pediatric heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. Set 2021;40(9):897-9
23. Scolari FL, Hastenteufel LCT, Einsfeld L, Bueno J, Orlandin L, Clausell N, et al. Impact of COVID-19 Infection Among Heart Transplant Recipients: A Southern Brazilian Experience. *Frontiers in Medicine*. 2022 Feb 9;9.
24. Pawlak S, Śliwka J, Kuczaj A, Taborek M, Kłak D, Wiktor D, et al. Treatment of Pediatric Patients With COVID Infection After Heart Transplantation. *Transplantation Proceedings*. 2022 May;54(4):905–7.
25. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Robertson C, Stowe J, Tessier E, et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on COVID-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: test negative case-control study. *BMJ [Internet]*. 2021 May 13;373:n1088. Available from: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n1088>
26. Aslam S, Goldstein DR, Vos R, Gelman AE, Kittleson MM, Wolfe C, et al. COVID-19 vaccination in our transplant recipients: The time is now. *The Journal of Heart and Lung Transplantation [Internet]*. 2021 Mar 1 [cited 2021 Mar 29];40(3):169–71. Available from: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31883-0/fulltext](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31883-0/fulltext)
27. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra Covid-19 - PNO [Internet]. Ministério da Saúde. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt->

br/coronavirus/vacinas/plano-nacional-de-operacionalizacao-da-vacina-contra-a-COVID-19

28. Benefícios da vacinação - SBIm [Internet]. sbim.org.br. Available from: <https://sbim.org.br/COVID-19/81-beneficios-da-vacinacao>

ANEXOS

ANEXO A - Questionário

Hospital: _____

Código: _____

1. Sexo: _____

2. Data de nascimento: ____/____/____

3. Data do transplante: ____/____/____

4. Presença de comorbidades:

() Hipertensão arterial sistêmica

() Diabetes

() Obesidade

() Pneumopatias crônicas

() Doença cerebrovascular

() Acidente vascular cerebral prévio

() Doença renal crônica

Outras: _____

5. Foi vacinado para COVID-19? () sim () não

6. Se sim a resposta anterior, quantas doses recebeu? E qual vacina?

7. Teve COVID no período de março de 2020 a março de 2022: () sim () não

8. Se sim para resposta anterior:

a) Quais foram os sintomas? _____

b) () RT-PCR positivo ou () COVID-19 presumida

c) Necessitou de hospitalização? () Sim () Não

d) Necessitou de hospitalização em enfermaria? () Sim () Não

e) Necessitou de hospitalização em unidade de terapia intensiva (UTI)? () Sim () Não

f) Duração da internação hospitalar: _____

g) Uso de ventilação mecânica? () Não () Sim

h) Tratamento medicamentoso realizado intra-hospitalar e extra-hospitalar:

i) Fez uso de ivermectina ou cloroquina? () Sim () Não

j) Teve recuperação completa após 4 semanas do início dos sintomas? () Sim () Não

k) Apresentou alguma complicação ou sintoma persistente após 4 semanas do início dos sintomas? Se sim, qual/quais? _____

l) Imunossupressão (medicamentos e doses)

- Antes: _____
- Durante: _____
- Depois: _____

ANEXO B – Informações do Prontuário

Hospital: _____

Código: _____

1. Sexo: _____
2. Data de nascimento: ____/____/_____
3. Imunossupressão (medicamentos e dose) antes/ durante/ após a COVID-19:
 - a) Antes : _____
 - b) Durante: _____
 - c) Após: _____
4. Classe funcional: _____
5. Informações sobre rejeição: _____
6. Taxa de filtração glomerular: _____
7. Presença de biomarcadores cardíacos (troponinaT): _____

ANEXO C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

O(a) Senhor(a) está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) do estudo "A prevalência e as repercussões clínicas da COVID-19 em pacientes transplantados cardíacos", desenvolvido por pesquisadores do Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal (ICTDF) e do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB). O nome deste documento que você está lendo é Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que visa assegurar seus direitos como participante.

Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não lhe causará prejuízo. Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo.

A pesquisa tem como objetivo identificar a prevalência e as repercussões da COVID-19 em pacientes receptores de transplante cardíaco atendidos no serviço de cardiologia de um hospital de referência no Distrito Federal, no período de março de 2020 a julho de 2021.

Sua participação será através de um questionário (formulário virtual) em uma entrevista por telefone (ligação de áudio, vídeo ou por uso de algum aplicativo de chamada) que o(a) senhor(a) deverá responder, juntamente com os pesquisadores, em data e hora convenientes, previamente combinada com os pesquisadores. O tempo estimado de preenchimento é de 10 minutos. Entretanto, será respeitado o tempo de cada participante para respondê-lo.

Além disso, os pesquisadores terão acesso aos prontuários dos respectivos pacientes, para coleta de informações necessárias, sabendo que serão utilizados apenas para cunho científico e de auxílio no desenvolvimento de melhoria das práticas do serviço onde a pesquisa será realizada, guardando-se sempre o sigilo a respeito de suas informações pessoais. Para tanto, os questionários e os prontuários serão identificados através de códigos e não conterão os nomes dos envolvidos na pesquisa.

Após concluída a coleta de dados, será realizado o download dos dados coletados para um dispositivo eletrônico local e os dados serão apagados de qualquer plataforma virtual, ambiente compartilhado ou “nuvem”, sempre prezando pelo sigilo das informações pessoais.

O maior risco da pesquisa seria a pequena possibilidade de danos à dimensão psíquica, em virtude do entrevistado poder reviver a experiência da internação ao ser questionado sobre esta. A pesquisa não trará riscos às outras dimensões do ser humano: física, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual. Sendo assim, os pesquisadores estarão atentos a qualquer sinal de desconforto verbal ou não verbal, podendo interromper a entrevista se notarem algum agravo.

Os resultados encontrados na pesquisa serão primeiramente divulgados ao serviço onde se realizará o estudo, a fim de contribuir para a melhoria da qualidade do atendimento aos pacientes transplantados de coração com COVID-19. Posteriormente, os resultados poderão ser publicados em literatura científica, mantendo-se o compromisso ético com a confidencialidade dos dados pessoais dos participantes e do hospital onde ocorrerá a pesquisa.

Sua participação é voluntária. O(a) senhor(a) não terá nenhum prejuízo se não quiser participar. Você poderá se retirar desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.

Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos, você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

Seus dados serão manuseados somente pelos pesquisadores e não será permitido o acesso a outras pessoas. Os dados e instrumentos utilizados (questionários) ficarão guardados sob a responsabilidade da Carolina Felix de Sousa Chaer e Mariana Camargo Afiune com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade, e arquivados por um período de 5 anos; após esse tempo serão destruídos. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas. Entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Ressalta-se a garantia de manutenção do sigilo e da privacidade dos dados e informações dos participantes durante todas as etapas da pesquisa.

Se houver alguma dúvida referente aos objetivos, procedimentos e métodos utilizados nesta pesquisa, entre em contato com os pesquisadores responsáveis pelo Carolina Felix de Sousa Chaer (telefone: 61 98154-8375) e Mariana Camargo Afiune (telefone: 61 99301-8062). Também, se houver alguma consideração ou dúvida referente aos aspectos éticos da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (CEP/ICDF), localizado na Estrada Parque Contorno do Bosque s/n, IC/DF - Cruzeiro Novo – Brasília-DF, CEP: 70658-700, em frente ao Hospital das Forças Armadas no 2º andar, que aprovou esta pesquisa, pelo telefone **(61) 3403-5552** ou pelo e-mail cep@icdf.org.br. Também entre em contato para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo.

Nome/assinatura do participante

Pesquisador responsável

Brasília, ____ de _____ de _____

ANEXO D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (para responsáveis legais)

Título da pesquisa: A prevalência e as repercussões clínicas da COVID-19 em pacientes transplantados cardíacos

Instituição do(a) ou dos(as) pesquisadores(as): Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal (ICTDF) e do Centro Universitário de Brasília (UnICEUB).

Pesquisador(a) responsável: Cristina Machado Camargo Afiune

Pesquisador(a) assistente: Luciano Janussi Vacanti, Carolina Felix de Sousa Chaer e Mariana Camargo Afiune

Seu filho (a) (ou outra pessoa por quem você é responsável) está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) do estudo "A prevalência e as repercussões clínicas da COVID-19 em pacientes transplantados cardíacos", desenvolvido por pesquisadores do Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal (ICTDF) e do Centro Universitário de Brasília (UnICEUB). O nome deste documento que você está lendo é Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que visa assegurar seus direitos como participante.

Antes de decidir se deseja que ele(a) participe (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida permitir a participação, você será solicitado(a) a assiná-lo e receberá uma cópia do mesmo. Seu filho(a) (ou outra pessoa por quem você é responsável) também assinará um documento de participação, o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (a depender da capacidade de leitura e interpretação do participante).

Antes de assinar, faça perguntas sobre tudo o que não tiver entendido bem. A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo). A pesquisa tem como objetivo identificar a prevalência e as repercussões da COVID-19 em pacientes receptores de transplante cardíaco atendidos no serviço de cardiologia de um hospital de referência no Distrito Federal, no período de março de 2020 a julho de 2021.

Sua participação, como responsável legal, será através de um questionário (formulário virtual) em uma entrevista por telefone (ligação de áudio, vídeo ou por uso de algum aplicativo de chamada) que o(a) senhor(a) deverá responder, juntamente com os pesquisadores, em data e hora convenientes, previamente combinada com os pesquisadores. O tempo estimado de preenchimento é de 10 minutos. Entretanto, será respeitado o tempo de cada participante para respondê-lo.

Além disso, os pesquisadores terão acesso aos prontuários dos respectivos pacientes, para coleta de informações necessárias, sabendo que serão utilizados apenas para cunho científico e de auxílio no desenvolvimento de melhoria das práticas do serviço onde a pesquisa será realizada, guardando-se sempre o sigilo a respeito de suas informações pessoais. Para tanto, os questionários e os prontuários serão identificados através de códigos e não conterão os nomes dos envolvidos na pesquisa.

Após concluída a coleta de dados, será realizado o download dos dados coletados para um dispositivo eletrônico local e os dados serão apagados de qualquer plataforma virtual, ambiente compartilhado ou “nuvem”, sempre prezando pelo sigilo das informações pessoais.

O maior risco da pesquisa seria a pequena possibilidade de danos à dimensão psíquica, em virtude do entrevistado poder reviver a experiência da internação ao ser questionado sobre esta. A pesquisa não trará riscos às outras dimensões do ser humano: física, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual. Sendo assim, os pesquisadores estarão atentos a qualquer sinal de desconforto verbal ou não verbal, podendo interromper a entrevista se notarem algum agravo.

Os resultados encontrados na pesquisa serão primeiramente divulgados ao serviço onde se realizará o estudo, a fim de contribuir para a melhoria da qualidade do atendimento aos pacientes transplantados de coração com COVID-19. Posteriormente, os resultados poderão ser publicados em literatura científica, mantendo-se o compromisso ético com a confidencialidade dos dados pessoais dos participantes e do hospital onde ocorrerá a pesquisa.

A participação como responsável legal é voluntária. O(a) senhor(a) ou seu filho (a) não terão nenhum prejuízo se não quiserem participar. Vocês poderão se retirar desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.

Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos, você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

Os dados serão manuseados somente pelos pesquisadores e não será permitido o acesso a outras pessoas. Os dados e instrumentos utilizados (questionários) ficarão guardados sob a responsabilidade da Carolina Felix de Sousa Chaer e Mariana Camargo Afiune com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade, e arquivados por um período de 5 anos; após esse tempo serão destruídos. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas. Entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Ressalta-se a garantia de manutenção do sigilo e da privacidade dos dados e informações dos participantes durante todas as etapas da pesquisa.

Se houver alguma dúvida referente aos objetivos, procedimentos e métodos utilizados nesta pesquisa, entre em contato com os pesquisadores responsáveis pelo Carolina Felix de Sousa Chaer (telefone: 61 98154-8375) e Mariana Camargo Afiune (telefone: 61 99301-8062). Também, se houver alguma consideração ou dúvida referente aos aspectos éticos da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (CEP/ICDF), localizado na Estrada Parque Contorno do Bosque s/n, IC/DF - Cruzeiro Novo – Brasília-DF, CEP: 70658-700, em frente ao Hospital das Forças Armadas no 2º andar, que aprovou esta pesquisa, pelo telefone **(61) 3403-5552** ou pelo e-mail cep@icdf.org.br. Também entre em contato para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo.

Eu, _____ RG _____, após receber a explicação completa dos objetivos do estudo e dos procedimentos envolvidos nesta pesquisa concordo voluntariamente em consentir que ele(a) faça parte deste estudo.

Este Termo de Consentimento encontra-se em duas vias, uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, e a outra será enviada por e-mail ao senhor(a).

Brasília, _____ de _____ de _____.

-

Responsável Legal por _____

Cristina Machado Camargo Afiune (61) 99277-6131

Luciano Janussi Vacanti (61) 99207-7758

Mariana Camargo Afiune (61) 99301-8062
email: mariana.afiune@sempreceub.com

Carolina Felix de Sousa Chaer (61) 98154-8365
e-mail: carolina.chaer@sempreceub.com

Endereço dos(as) responsável(eis) pela pesquisa (OBRIGATÓRIO):

Instituição: Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal (ICTDF)

Endereço: Estrada Parque Contorno do Bosque s/n, IC/DF - Cruzeiro Novo – Brasília-DF, em frente ao Hospital das Forças Armadas no 2º andar.

Bairro: Cruzeiro Novo / CEP: 70658-700 / Cidade: Brasília - DF

Telefones p/contato: **(61) 3403-5552** (CEP ICDF)

ANEXO E – Termo de Assentimento livre e esclarecido

Título da pesquisa: A prevalência e as repercussões clínicas da COVID-19 em pacientes transplantados cardíacos

Instituição do(a) ou dos(as) pesquisadores(as): Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal (ICTDF) e do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB).

Pesquisador(a) responsável: Cristina Machado Camargo Afiune

Pesquisador(a) assistente: Luciano Janussi Vacanti, Carolina Felix de Sousa Chaer e Mariana Camargo Afiune

Você sabe o que é assentimento? Significa que você concorda com algo. No caso desse documento, significa que concorda em participar dessa pesquisa.

Antes de decidir se quer ou não participar, é importante que entenda o estudo que está sendo feito e o que ele envolverá para você. Apresentamos esta pesquisa aos seus pais ou responsáveis e eles sabem que também estamos pedindo sua concordância. Se você deseja participar, seus pais ou responsáveis também terão que concordar. Mas você é livre para fazer parte ou não desta pesquisa, mesmo se seus pais ou responsáveis concordarem. Não tenha pressa de decidir.

Também poderá conversar com seus pais, amigos ou qualquer um com quem se sinta à vontade para decidir se quer participar ou não, e não é preciso decidir imediatamente.

Pode haver algumas palavras que não entenda ou situações que você queira que eu explique mais detalhadamente, porque ficou mais interessado(a) ou preocupado(a). Nesse caso, por favor, peça mais explicações.

Você está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) do estudo "A prevalência e as repercussões clínicas da COVID-19 em pacientes transplantados cardíacos", desenvolvido por pesquisadores do Instituto de Cardiologia e Transplantes do Distrito Federal (ICTDF) e do Centro Universitário de Brasília (UniCEUB).

Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, você não terá prejuízo. Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o texto, caso seja de difícil compreensão, peça ajuda de seus pais ou familiares.

A pesquisa tem como objetivo identificar a prevalência e as repercussões da COVID-19 em pacientes receptores de transplante cardíaco atendidos no serviço de cardiologia de um hospital de referência no Distrito Federal, no período de março de 2020 a julho de 2021.

Sua participação será através de um questionário (formulário virtual) em uma entrevista por telefone (ligação de áudio, vídeo ou por uso de algum aplicativo de chamada) que os seus pais ou responsáveis deverão responder, juntamente com os pesquisadores, em data e hora previamente combinada. A duração da entrevista é de 10 minutos. Porém, será respeitado o tempo de cada participante para respondê-la.

Além disso, os pesquisadores terão acesso aos seus prontuários médicos, para coleta de informações necessárias, sabendo que serão utilizados apenas para estudo e para ajudar no desenvolvimento de melhoria das práticas do serviço onde você é acompanhado, guardando-

se sempre o sigilo a respeito de suas informações pessoais. Para tanto, os questionários e os prontuários serão identificados através de códigos e não conterão os nomes dos envolvidos na pesquisa.

Após concluída a coleta de dados, será realizado o *download* dos dados coletados para um dispositivo eletrônico local e os dados serão apagados de qualquer plataforma virtual, ambiente compartilhado ou “nuvem”, sempre prezando pelo sigilo das informações pessoais.

O maior risco da pesquisa seria a pequena possibilidade de lembrar a experiência da internação ao ser questionado sobre esta. A pesquisa não trará riscos às outras dimensões do ser humano: física, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual. Sendo assim, os pesquisadores estarão atentos a qualquer sinal de desconforto verbal ou não verbal, podendo interromper a entrevista se notarem algum problema.

Os resultados encontrados na pesquisa serão primeiramente divulgados ao serviço onde é acompanhado, para melhorar a qualidade do atendimento aos pacientes transplantados de coração com COVID-19. Depois, os resultados poderão ser publicados em literatura científica, mantendo-se o compromisso ético com a confidencialidade dos dados pessoais dos participantes e do hospital onde ocorrerá a pesquisa.

Sua participação é voluntária. Você não terá nenhum prejuízo se não quiser participar. Você poderá se retirar desta pesquisa a qualquer momento, basta ligar para um dos pesquisadores responsáveis.

Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos, você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

Seus dados serão manuseados somente pelos pesquisadores e não será permitido o acesso de outras pessoas. Os dados e instrumentos utilizados (questionários) ficarão guardados sob a responsabilidade da Carolina Felix de Sousa Chaer e Mariana Camargo Afiune com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade, e arquivados por um período de 5 anos; após esse tempo serão destruídos. Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas. Entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Ressalta-se a garantia de manutenção do sigilo e da privacidade dos dados e informações dos participantes durante todas as etapas da pesquisa.

Se tiver alguma dúvida sobre os objetivos, procedimentos e métodos utilizados na pesquisa, entre em contato com os pesquisadores responsáveis Carolina Felix de Sousa Chaer (telefone: 61 98154-8375) e Mariana Camargo Afiune (telefone: 61 99301-8062). Também, se houver alguma consideração ou dúvida referente aos aspectos éticos da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (CEP/ICDF), localizado na Estrada Parque Contorno do Bosque s/n, IC/DF - Cruzeiro Novo – Brasília-DF, CEP: 70658-700, em frente ao Hospital das Forças Armadas no 2º andar, que aprovou esta

pesquisa, pelo telefone **(61) 3403-5552** ou pelo e-mail cep@icdf.org.br. Também entre em contato para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo.

Este Termo Assentimento encontra-se em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo(a) pesquisador(a) responsável, e a outra será enviada pelo e-mail do responsável legal.

Assentimento

Eu, _____, RG _____, **(se já tiver o documento)**, fui esclarecido(a) sobre a presente pesquisa, de maneira clara e detalhada. Fui informado(a) que posso solicitar novas informações a qualquer momento e que tenho liberdade de abandonar a pesquisa quando quiser, sem nenhum prejuízo para mim. Tendo o consentimento do meu(minha) responsável já assinado, eu concordo em participar dessa pesquisa. Os(As) pesquisadores(as) deram-me a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Participante

Cristina Machado Camargo Afiune (61) 99277-6131

Luciano Janussi Vacanti (61) 99207-7758

Mariana Camargo Afiune (61) 99301-8062 email:
mariana.afiune@sempreceub.com

Carolina Felix de Sousa Chaer (61) 98154-8365 e-mail: carolina.chaer@sempreceub.com