

Lançado em: 25 de junho de 2020

RECOMENDAÇÕES DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS PARA PROFISSIONAIS DA HEPATOLOGIA E TRANSPLANTE HEPÁTICO DURANTE A PANDEMIA DA COVID-19: CONSENSO DO PAINEL DE ESPECIALISTAS DA AASLD

Este é um documento em constante atualização e será revisado assim que novas informações estiverem disponíveis.

AVISO LEGAL	2
VISÃO GERAL E FUNDAMENTAÇÃO	2
EFEITOS DO SARS-CoV-2 NO FÍGADO E AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM COVID-19 E ELEVAÇÃO DE ENZIMAS HEPÁTICAS	3
DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2	5
PACIENTES AMBULATORIAIS ESTÁVEIS COM DOENÇA HEPÁTICA E /OU CARCINOMA HEPATOCELULAR	7
PACIENTES COM CIRROSE DESCOMPENSADA, EM AVALIAÇÃO PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO E EM LISTA DE TRANSPLANTE	9
TRANSPLANTE HEPÁTICO, UTILIZAÇÃO DE RECURSOS E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	11
DESAFIOS NO TRANSPLANTE HEPÁTICO DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19	13
PACIENTES NO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO E MANEJO DE PACIENTES EM USO DE IMUNOSSUPRESSORES.....	13
PACIENTES INTERNADOS	16
MANEJO DE MEDICAÇÕES DE PACIENTES COM COVID-19 E POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	18
PROCEDIMENTOS.....	20
PESQUISA.....	21
RESIDENTES/PÓS-GRADUANDOS	22
PROTEGENDO PROFISSIONAIS DE SAÚDE E UTILIZAÇÃO DA FORÇA DE TRABALHO.....	23
TELEMEDICINA	24
REABERTURA E RETORNO AO ESTADO PRÉ-PANDEMIA	25
SUBCOMITÊ DE SUPERVISÃO CLÍNICA DA COVID-19 DA AASLD	26
MEMBROS DO GRUPO DE TRABALHO DE COVID-19 DA AASLD QUE CONTRIBUÍRAM PARA O DESENVOLVIMENTO DO PRESENTE DOCUMENTO	26
REGISTROS DE COVID-19 EM DOENÇAS HEPÁTICAS E TRANSPLANTES	27

RECURSOS ÚTEIS	27
TABELAS	28
TABELA 1. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA DETECÇÃO DE SARS-COV-2	28
TABELA 2. TRATAMENTOS EXPERIMENTAIS PARA COVID-19	29
FIGURAS	31
FIGURA 1. ABORDAGEM DO PACIENTE COM COVID-19 E ENZIMAS HEPÁTICAS AUMENTADAS	31
FIGURA 2. ABORDAGEM PARA OFERTA DE ÓRGÃO PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO	32
FIGURA 3. ABORDAGEM PARA O TRANSPLANTADO HEPÁTICO COM COVID-19	33
REFERENCES	34
INFORMAÇÕES SOBRE TRADUÇÃO	41

More AASLD resources for COVID-19 and the Liver:
<https://www.aasld.org/about-aasld/covid-19-and-liver>

Aviso Legal

Este documento representa a opinião coletiva de seus autores com aprovação do Conselho Diretor da AASLD na data de sua publicação. Seu uso é voluntário e é apresentado principalmente para fins de fornecer informações aos prestadores de cuidados em hepatologia e transplante hepático. Este documento não é uma Diretriz oficial (Guideline) e não foi submetido ao rigor metodológico de uma Diretriz de manejo. Não houve uma revisão sistemática das evidências, conforme definido pela Divisão de Saúde e Medicina das Academias Nacionais de Ciências, Engenharia e Medicina (anteriormente Instituto de Medicina), como também não foi utilizado o Grau de Recomendação, Avaliação, Desenvolvimento e Avaliação (GRADE). Este documento não define uma prática de atendimento ou atendimento padrão. Não deve ser considerado como incluindo todos os tratamentos ou métodos adequados de tratamento, nem se destina a substituir o julgamento independente do prestador do atendimento. Hospitais, clínicas e consultórios particulares devem levar em conta padrões e práticas de diferentes locais e regiões.

Visão Geral e Fundamentação

A doença do coronavírus 2019 (COVID-19), causada pelo vírus SARS-CoV-2, continua a se espalhar rapidamente em todo o mundo.¹ A maioria dos locais dos Estados Unidos, hospitais e profissionais de saúde estão testando e manejando pacientes com COVID-19. Medidas para reduzir a disseminação comunitária do SARS-CoV-2 foram efetivamente implementadas na maioria das áreas onde a incidência é alta. Um melhor preparo e gerenciamento estão ajudando a evitar a sobrecarga dos sistemas de saúde em áreas com novos surtos.² No entanto, essas medidas e o medo de infecção de pacientes e prestadores de serviços resultaram em grandes interrupções nos cuidados de saúde que podem afetar negativamente a saúde de pacientes com doenças hepáticas.^{3,4} De toda forma, devemos continuar gerenciando o atendimento de nossos pacientes com doenças hepáticas e de nossos transplantados hepáticos nos adaptando aos problemas logísticos e farmacológicos únicos causados por essa crise. Pacientes com doenças hepáticas crônicas, incluindo com cirrose, podem apresentar risco aumentado de mortalidade por COVID-19, mas fatores de risco clínicos em doenças hepáticas específicas, como hepatite autoimune (HAI) e câncer de fígado, ou em transplantados hepáticos, não estão claramente

definidos.^{5*} Embora [muitos fatores de risco para COVID-19 grave](#) sejam hoje conhecidos, não está claro se pacientes em uso de imunossuppressores têm risco aumentado de formas graves de COVID-19.⁶ Devido à quantidade extraordinária de novas informações que surgem rapidamente sobre a COVID-19, é difícil para qualquer clínico ficar a par das informações mais recentes. Os objetivos deste documento são de fornecer dados sobre o que é atualmente conhecido sobre a COVID-19 e como isso pode afetar os hepatologistas e os profissionais que lidam com o transplante hepático e seus pacientes.

Nosso objetivo é fornecer um modelo para o desenvolvimento de recomendações e condutas clínicas para mitigar o impacto da pandemia de COVID-19 em pacientes com doenças hepáticas e profissionais de saúde. Na medida que algumas comunidades iniciam um retorno gradual ao estado pré-pandemia, devemos nos ajustar para o “novo normal” e fornecer cuidados seguros e ideais em resposta às mudanças no nosso trabalho e ambiente circunjacente. Nós sabemos que o SARS-CoV-2 pode ser transmitido por indivíduos assintomáticos, incluindo crianças, e pode ser detectado nas fezes após o clareamento de amostras da faringe.⁷⁻¹⁰ Essas recomendações foram então criadas para proteger nossos pacientes, comunidades e profissionais de saúde. Durante a fase inicial da pandemia na Itália até 20% dos profissionais de saúde envolvidos no cuidado de pacientes com COVID-19 foram infectados.¹¹ O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) registrou mais de 9.200 casos de COVID-19 em trabalhadores de saúde americanos, incluindo alguns com desfechos graves incluindo óbitos.¹² Devemos continuar trabalhando para conter a propagação do SARS-CoV-2 para garantir a saúde de nossos pacientes com doenças hepáticas e dos trabalhadores de saúde que têm que cuidar deles.

Efeitos do SARS-CoV-2 no Fígado e Avaliação de Pacientes com COVID-19 e Elevação de Enzimas Hepáticas

O que nós sabemos

- O novo coronavírus SARS-CoV-2 é mais semelhante aos beta-coronavírus SARS-CoV e MERS-CoV, agentes causadores do surto de SARS em 2002-2003 e do surto de MERS a partir de 2012, respectivamente.
- O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de cadeia simples e polaridade positiva, que se replica usando uma RNA-polimerase dependente de RNA.
- O SARS-CoV-2 se liga e é internalizado nas células alvo através da enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2), que atua como um receptor funcional.^{13,14}
- A ECA2 está presente nas células epiteliais biliares e hepáticas; portanto, o fígado é um alvo potencial para infecção.^{15*}
- A incidência de elevação de enzimas hepáticas em pacientes hospitalizados com COVID-19 varia de 14% a 53%.^{1,16-23}
 - Principalmente AST e ALT elevadas 1-2 vezes o limite superior do normal (LSN) e a bilirrubina total discretamente elevada no início do processo da doença.²¹⁻²⁴
 - Lesão hepática ocorre mais comumente em casos graves de COVID-19 do que em casos leves.^{20,22,25}
 - Casos raros de hepatite aguda grave foram descritos em pacientes com COVID-19.^{16,21,22,26}

* Artigo de pré-impressão que não foi revisado por pares.

- A lesão hepática em casos leves de COVID-19 é geralmente transitória e não requer tratamento específico além dos cuidados de suporte.²⁰
- A albumina sérica baixa na admissão hospitalar é um marcador da gravidade da COVID-19.^{19,,22,27–29}
- AST é usualmente maior do que ALT e associada à COVID-19 grave e mortalidade, o que poderia refletir inflamação imuno-mediada ou injúria não hepática.^{18,22,23,25}
- Lesão hepática grave na COVID-19 é incomum em crianças; nos raros casos de COVID-19 pediátrica grave, os aumentos de ALT ou AST, quando presentes, são geralmente leves (<2x LSN).^{30,31}
- A COVID-19 [foi recentemente relatada](#) como possivelmente associada a uma síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica com características que se sobrepõem às da doença de Kawasaki e positividade de anticorpos para COVID-19, sugerindo uma entidade pós-infecciosa.
- A avaliação histológica do fígado foi limitada, mas até o momento é inespecífica e varia de esteatose microvesicular moderada, com atividade lobular e portal leve mista a necrose focal.^{32,33}
- Uma série italiana de autópsias descreveu infiltrado linfocítico portal e lobular e alterações sugestivas de comprometimento vascular hepático.^{34*}
- As enzimas hepáticas elevadas podem refletir um efeito citopático induzido pelo vírus e/ou dano da resposta imune inflamatória provocada por ele e síndrome de liberação de citocinas.^{17,35}
- Os agentes terapêuticos usados para manejar COVID-19 sintomática podem ser hepatotóxicos mas isso raramente leva a necessidade de descontinuação do tratamento.²⁰ Dentre eles, inclui-se [remdesivir](#) e tocilizumabe³⁶.
- Não se sabe ainda se a infecção por SARS-CoV-2 exacerba a colestase naqueles com doença hepática colestativa, como colangite biliar primária ou colangite esclerosante primária ou com cirrose subjacente.²⁰
- Pacientes com doenças pulmonares crônicas incluindo aqueles com deficiência de alfa-1-anti-tripsina podem apresentar maior risco de COVID-19 grave.
- Novos dados demonstram que a COVID-19 pode predispor pacientes a doenças tromboembólicas e que anticoagulantes podem melhorar os desfechos de pacientes internados.^{37,38}
 - Uma série italiana de autópsias descreveu anormalidades vasculares intra-hepáticas difusas, incluindo trombose portal aguda parcial ou completa, trombose aguda sinusoidal e espessamento endotelial fibrótico crônico, achados que podem ter contribuído para a lesão hepática nesses pacientes.³⁴
 - Atenção à alta incidência de eventos trombóticos em pacientes com COVID-19 é necessária já que isto poderia potencialmente ter impacto negativo nos desfechos de pacientes com doenças hepáticas crônicas.
- O impacto da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) na COVID-19 é controverso, mas fatores de risco metabólicos como obesidade, diabetes mellitus e hipertensão arterial estão associados à gravidade da COVID-19.^{39,40}

* Artigo de pré-impressão que não foi revisado por pares.

- Será difícil diferenciar se os aumentos nas enzimas hepáticas são devidos à infecção por SARS-CoV-2 em si; ou suas complicações, incluindo miosite (particularmente com AST > ALT), síndrome de liberação de citocina, isquemia / hipotensão; ou lesão hepática induzida por drogas.^{20,32}
- É apresentada uma abordagem para avaliar o paciente com COVID-19 e enzimas hepáticas elevadas na [Figura 1](#).

Recomendações

- Pacientes com cirrose ou câncer de fígado estão potencialmente em risco para COVID-19 grave. Até que novos dados estejam disponíveis, deve-se ter um baixo limiar para testar estes pacientes para SARS-CoV-2 se sintomáticos.
- Considere etiologias não relacionadas à COVID-19, incluindo outros vírus, como vírus da hepatite A, B e C, e lesão hepática induzida por drogas ao avaliar pacientes com COVID-19 e enzimas hepáticas elevadas.
- Para limitar o transporte desnecessário de pacientes com COVID-19, ultrassom ou outros exames de imagem avançados (por exemplo, RNM / CPRM) devem ser evitados, a menos que possam determinar alteração de conduta, por exemplo na suspeita clínica de obstrução biliar ou trombose venosa hepática/portal.
- Considere outras causas de enzimas hepáticas elevadas, incluindo miosite (principalmente quando AST > ALT), lesão miocárdica, isquemia, lesão hepática induzida por drogas e síndrome de liberação de citocina.
- A presença de enzimas hepáticas anormais não deve ser uma contra-indicação ao uso de terapêutica experimental ou *off label* para COVID-19 (por exemplo, remdesivir, tocilizumabe), embora níveis de AST ou ALT > 5x LSN possam excluir pacientes de serem considerados para alguns agentes em investigação.
- A monitorização regular das enzimas hepáticas deve ser realizada em todos os pacientes hospitalizados com COVID-19, particularmente aqueles tratados com remdesivir ou tocilizumabe, independentemente dos valores basais.
- Em pacientes com AIH ou transplantados hepáticos com COVID-19 ativa e enzimas hepáticas elevadas, não presumir reativação de doença ou rejeição celular aguda sem confirmação por biópsia.
- Avaliar todas as crianças com AST ou ALT elevadas para doenças hepáticas subjacentes e infecções coexistentes, uma vez que a infecção por COVID-19 não é comumente associada a enzimas hepáticas anormais em crianças.³⁰
- Siga as orientações do seu protocolo de estudo clínico e / ou da *Food and Drug Administration* ([FDA](#)) para monitorização das enzimas hepáticas e descontinuação do medicamento utilizado no tratamento da COVID-19.

Diagnóstico da Infecção por SARS-CoV-2

O que nós sabemos

- Exames laboratoriais de rotina, incluindo hemograma completo, com contagem diferencial de leucócitos e plaquetas, além de painel metabólico abrangente pode fornecer evidências indiretas úteis de infecção.
 - Linfopenia, plaquetopenia e hipoalbuminemia estão associadas a um pior prognóstico ([Tabela 1](#)).
- Marcadores inflamatórios, incluindo dímero D, proteína C reativa, creatina fosfoquinase e ferritina são frequentemente elevados em pacientes hospitalizados e podem ser acompanhados ao longo do tempo.
- Uma tomografia computadorizada (TC) de tórax com opacidades bilaterais em vidro fosco é altamente sensível para a detecção de pneumonia por COVID-19, mas é inespecífica.⁴¹

- O Colégio Americano de Radiologia recomenda que a TC do tórax não seja usada como teste de triagem de primeira linha, mas para confirmar a presença de pneumonia em pacientes hospitalizados.⁴²⁻⁴⁴
- Testes quantitativos em tempo real da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) precisos para a detecção do SARS-CoV-2 dependem de quantidades suficientes de vírus replicando, procedimentos adequados de coleta e do sítio de coleta (isto é, nasofaringe x orofaringe x trato respiratório inferior).⁴⁵
- RT-PCR de *swabs* nasofaríngeos são mais sensíveis (63%) do que de orofaringe (32%). Amostras de lavado broncoalveolar (LBA), no entanto, são as que apresentam a maior sensibilidade (93%) para diagnóstico por RT-PCR, embora as custas de um risco significativamente aumentado de aerossolização do vírus.⁴⁶
- Em estudos preliminares, a saliva pode ser mais sensível e confiável para detecção de SARS-CoV-2 do que o *swab* nasofaríngeo em pacientes hospitalizados e trabalhadores de saúde assintomáticos.^{47*}
- Os métodos qualitativos, isotérmicos, de amplificação de ácidos nucleicos não-PCR podem fornecer resultados do teste de SARS-CoV-2 de *swab* nasal ou nasofaríngeo em menos de 15 minutos, mas com maior preocupação com falsos negativos.⁴⁸
- Testar amostras de vários locais do paciente ou testes repetidos de um único local do paciente pode melhorar a sensibilidade e reduzir resultados falsos negativos.
- A carga viral de SARS-CoV-2 pode ser baixa nos estádios iniciais da doença, mas cargas virais mais altas são detectadas logo após o início dos sintomas e diminuem durante a segunda semana de doença.⁴⁵
- Os testes sorológicos (anticorpos e [antígenos](#)) já foram desenvolvidos, e prometem ser meios não invasivos, rápidos e convenientes de testar a infecção por SARS-CoV-2 atual ou passada.^{46,47}
 - O teste antigênico de SARS-CoV-2 é menos sensível que o PCR, mas com a vantagem de resultados mais rápidos e potencialmente menor custo.⁵⁰
 - Os testes de anticorpos podem complementar o teste de PCR para melhorar a detecção (IgM), detectar infecção subclínica (IgM ou IgG) e indivíduos que se recuperaram (IgG).⁴⁵
 - O teste de anticorpos também pode ser valioso em estudos epidemiológicos, identificação de doadores de plasma convalescente e no desenvolvimento em andamento de vacinas contra SARS-CoV-2 e de tratamentos antivirais.
 - Potenciais desvantagens dos testes sorológicos incluem resultados falsos-negativos no início do curso da doença, resultados falsos-positivos particularmente com teste IgM e reação cruzada com coronavírus frios comuns.⁵¹
 - Em um estudo com macacos rhesus, a infecção por SARS-CoV-2 induziu imunidade protetora contra a reexposição, mas ainda não se sabe se o mesmo ocorre em humanos.⁵²
 - De acordo com a Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA), resultados de testes de anticorpos não devem ser usados para tomada de decisão sobre alocação de funcionários ou decisões sobre a necessidade de uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) até mais evidências estarem disponíveis.⁵¹

* Artigo de pré-impressão que não foi revisado por pares.

Recomendações

- Verifique o hemograma completo e o painel metabólico abrangente de todos os pacientes hospitalizados com sintomas sugestivos de COVID-19 como parte de sua avaliação inicial, com o entendimento de que é comum que pacientes com doença hepática crônica apresentem leucopenia, plaquetopenia e hipoalbuminemia.
- Monitorizar marcadores inflamatórios sistêmicos pode ser útil na avaliação de gravidade e resposta ao tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados.^{53*}
- Teste todos os pacientes com suspeita de COVID-19 com teste de *swab* nasofaríngeo (ou saliva se disponível) usando RT-PCR ou métodos não PCR.
- Considere repetir o teste de pacientes com teste inicial negativo e alta suspeição clínica de COVID-19, se os recursos locais permitirem.
- Os *swabs* orofaríngeos *point-of-care* também podem ser usados para rastrear e diagnosticar COVID-19, embora isso não seja preferido devido à baixa sensibilidade.
- Reserve testagem do lavado broncoalveolar para pacientes intubados com alta suspeita clínica de COVID-19 e que apresentaram os testes nasofaríngeos, orofaríngeos ou de escarro negativos.
- TC não deve ser usada para rastrear ou como um teste de primeira linha para diagnosticar a COVID-19 devido à sua menor especificidade em comparação com os *swabs* nasais.^{44,54}
- Testes de anticorpos não devem ser utilizados para o diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2.
- Resultados de testes de anticorpos não devem ser utilizados como informação única necessária para decisões sobre alocação de funcionários e necessidade de uso de EPIs.

Pacientes Ambulatoriais Estáveis com Doença Hepática e /ou Carcinoma Hepatocelular

O que nós sabemos

- Pacientes assintomáticos e crianças (que tem menor probabilidade de adoecer devido à infecção por SARS-CoV-2) podem contribuir para a disseminação do vírus.^{30,55}
- As informações sobre os efeitos da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doença hepática crônica estão se acumulando.
- Dados preliminares do CDC sobre 122.653 casos de COVID-19, incluindo 7.162 (5,8%) com dados sobre comorbidades, mostraram que 1/3 desses pacientes (37,6%) tinham pelo menos uma comorbidade ou fator de risco para evolução grave.⁵⁶ Dentre esses pacientes com comorbidades, apenas 41 pacientes (0,6%) apresentavam doença hepática crônica, incluindo 7 que necessitaram de admissão na UTI.⁵⁶
 - Estes dados são limitados pelos números pequenos e dados faltantes (apenas 5,8% tinham dados disponíveis sobre comorbidades). Baseado na prevalência conhecida de DHGNA na população americana, a prevalência estimada de doenças hepáticas crônicas está provavelmente subestimada neste estudo.
- Em um grande estudo de coorte de dados de registro eletrônico de saúde de mais de 17 milhões de pacientes (> 114.000 com doença hepática crônica) no Reino Unido, doença hepática crônica foi um fator de risco para mortalidade hospitalar por COVID-19 (HR: 1,61; IC 95% 1,33-1,95).^{5*}

* Artigo de pré-impressão que não foi revisado por pares.

- Doença hepática crônica foi associada a mortalidade significativamente maior (RR: 2,8; IC 95% 1,9-4,0) numa coorte de 2.780 pacientes americanos com COVID-19.⁵⁷
 - O risco de mortalidade foi maior nos pacientes com cirrose (RR: 4,6; IC 95% 2,6-8,3).
 - Doença hepática gordurosa e esteato-hepatite não alcoólica foram as etiologias mais comuns no grupo de pacientes com doenças hepáticas e o risco de mortalidade foi independente de fatores de risco como índice de massa corpórea, hipertensão e diabetes.
- Não há evidências de que pacientes com doença hepática crônica estável sem fibrose avançada/cirrose devido à hepatite B e /ou C, ou síndromes colestáticas, como colangite biliar primária ou colangite esclerosante primária, tenham maior suscetibilidade à infecção por SARS-CoV-2.²⁰
- Não se sabe se os pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) apresentam maior risco de COVID-19 grave em virtude de sua malignidade ou tratamentos.
 - Uma série de casos relatou uma associação entre piores desfechos de COVID-19 e história de tumores malignos não-hepáticos.⁵⁸
 - Aqueles que foram submetidos a quimioterapia recente tiveram um risco ainda maior de COVID-19, mas esta série também incluiu aqueles sem quimioterapia recente.⁵⁸
- O tempo médio lento de duplicação do CHC suporta uma justificativa para um pequeno atraso no rastreamento devido aos desafios que muitos centros enfrentam atualmente com a COVID-19.⁵⁹

Recomendações

- Quando a COVID-19 for prevalente na população, limite consultas ambulatoriais apenas a pacientes que devem ser atendidos pessoalmente, mesmo em áreas sem propagação comunitária significativa da COVID-19. (Veja CDC [Orientação provisória para cuidados de saúde.](#))
 - Enquanto o número de consultas presenciais está aumentando na prática clínica, continue priorizando novos pacientes adultos e pediátricos com problemas urgentes e doença hepática clinicamente significativa (por exemplo, icterícia, ALT ou AST elevada > 500 U/L, descompensação hepática de início recente, pacientes selecionados com câncer de fígado e pacientes selecionados para avaliação para transplante hepático).
 - Siga as recomendações do CDC para EPIs. Se o EPI for indisponível, mantenha uma distância de pelo menos 1,8 metros do paciente.
 - Pacientes, cuidadores e profissionais de saúde devem usar máscara enquanto estiverem na clínica. Máscaras devem ser fornecidas e/ou máscaras de tecido e fabricação caseiras devem ser permitidas.
 - Intercale os horários de chegada dos pacientes e, se possível, encaminhe o paciente para a sala de exame imediatamente após sua chegada à clínica para evitar pacientes reunidos na sala de espera. Se pacientes ou cuidadores estiverem na área de espera, mantenha distanciamento adequado e descontaminação da sala de espera.
 - Limite o número de familiares / amigos que acompanham os pacientes em suas visitas. Peça a essas pessoas que esperem do lado de fora da clínica, a menos que sua presença seja necessária para tomada de decisões clínicas. Permita que cuidadores participem da visita por telefone ou vídeo, se possível.
 - Continue a utilizar consultas telefônicas ou telemedicina conforme apropriado e disponível para substituir consultas presenciais.
- Rastreie todos os pacientes com sintomas de COVID-19 ou exposição recente (febre, tosse, falta de ar, dor de garganta, diarreia, mialgia, perda de paladar ou olfato,^{24,60} contato com pacientes infectados por COVID-19, histórico de viagens recentes) antes da entrada na clínica (por exemplo, telefonema 24 horas antes da visita agendada) e novamente no momento do registro ou quando entram na clínica.

- Verifique a temperatura de cada paciente e pergunte sobre sintomas quando eles chegarem à clínica ou balcão de registro.
 - Pacientes com febre (> 38 °C) ou sintomas devem ser encaminhados ao hospital e seguir o protocolo para pacientes sintomáticos.
- Considere avaliar pacientes com sintomas de COVID-19 ou exposição conhecida em um ambulatório/clínica ou um local específico para esse fim. Os EPIs devem ser priorizados nesse local. Pacientes com sintomas de COVID-19 ou exposição conhecida não devem ser avaliados na clínica de hepatologia/transplante hepático.
- Siga [Recomendações do CDC](#) para limpeza e desinfecção de salas ou áreas visitadas por indivíduos com COVID-19 suspeito ou confirmado.
- Continue o tratamento para hepatite B e hepatite C, se já estiver em tratamento.
- Não há contra-indicação de se iniciar o tratamento de hepatite B e C em pacientes **sem** COVID-19 se há indicação clínica.
- Iniciar tratamento de hepatite B em paciente **com** COVID-19 não é contra-indicado e deve ser considerado na presença de agudização (*flare*) de hepatite B ou ao se iniciar tratamento imunossupressor.
- Iniciar tratamento de hepatite C em paciente **com** COVID-19 não é recomendado rotineiramente e pode ser postergado até a recuperação da COVID-19.
- Continue monitorando aqueles que estão em terapia ou fora de tratamento de CHC e continue o rastreamento daqueles em risco para CHC (cirrose, hepatite B crônica) o mais próximo possível do cronograma, conforme as circunstâncias permitirem, embora um atraso arbitrário de 2 meses seja razoável.
 - Discutir os riscos e benefícios de atrasar a vigilância com o paciente e documentar a discussão.
 - Esses pacientes devem ser priorizados para exames de imagem na medida que instalações ambulatoriais são reabertas.
 - Evite a vigilância de CHC em pacientes com COVID-19 até resolução da infecção.
- Revise imagens de novos pacientes encaminhados com massas hepáticas com especialistas em tumores ou com radiologistas em uma teleconferência multidisciplinar antes de agendar uma consulta presencial.
- Considere consultas virtuais para discutir o diagnóstico e tratamento de CHC e outros tumores hepáticos.
- Prossiga com os tratamentos de câncer de fígado ou ressecções cirúrgicas quando possível, em vez de atrasá-los devido à pandemia.

Pacientes com Cirrose Descompensada, em Avaliação para Transplante Hepático e em Lista de Transplante

O que nós sabemos

- As informações sobre os efeitos da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com cirrose descompensada ou aqueles que aguardam transplante hepático estão crescendo.²⁹
- A mortalidade relacionada à COVID-19 parece ser maior em pacientes com doença hepática mais avançada.^{5,29}
- Dados preliminares de dois registros internacionais combinados (COVID-Hep e Secure-Cirrhosis), incluindo 152 casos consecutivos de COVID-19 em pacientes com doença hepática crônica, demonstraram alta mortalidade de 39,8%.⁶¹
 - A causa do óbito em pacientes com cirrose foi relacionada ao fígado em 12,2% dos casos, comparado a 78,7% de etiologia pulmonar e 4,3% cardíacas.

- A mortalidade se correlacionou fortemente à classificação de Child-Turcotte-Pugh (CTP): 12,2% dos pacientes sem cirrose, 23,9% CTP classe A, 43,4% CTP classe B, 63,0% CTP classe C morreram.
- A presença de descompensação hepática durante a COVID-19 se associou fortemente com risco subsequente de óbito (63,2% dos pacientes com descompensação nova faleceram vs. 26,2% sem descompensação).
- 24,3% dos pacientes com descompensação hepática nova não tinham sintomas respiratórios de COVID-19 no momento do diagnóstico.
- Estudo retrospectivo Italiano com 50 pacientes cirróticos com COVID-19 observou alta taxa de hospitalização (96%) e de mortalidade (35% dos pacientes hospitalizados) nesse subgrupo de pacientes.²⁹
 - A causa mais comum de morte foi falência respiratória (71%); entretanto, doença hepática terminal (com falência respiratória hipoxêmica) foi responsável por 29% dos óbitos.
 - De maneira geral, a função hepática piorou e 46% dos pacientes descompensaram durante o curso da COVID-19.
 - 12% dos pacientes eram assintomáticos na apresentação e foram testados como parte de protocolo para contactantes de pacientes positivos.
 - Comparado a pacientes sem cirrose hospitalizados por COVID-19 durante o período do estudo, pacientes com cirrose tiveram maior taxa de mortalidade em 30 dias (18% vs. 34%) e menor média de idade no momento do óbito (80 vs. 70 anos).
 - Comparado a controles históricos (pacientes cirróticos hospitalizados por descompensação aguda secundária à infecção bacteriana), pacientes com COVID-19 eram mais velhos, com menor MELD e escore CTP, e com maior taxa de mortalidade em 30 dias (17% vs 34%).
- Apesar de parecer claro que pacientes com cirrose e COVID-19 possuem maior risco de morte comparado a pacientes com COVID-19 isolado, dados recentes, utilizando controles pareados, sugerem que a mortalidade intra-hospitalar de pacientes com cirrose e COVID-19 seja semelhante à mortalidade de pacientes com cirrose sem COVID-19.⁶²
- O complexo processo de decisão envolvido em continuar ou não com o transplante tem sido significativamente mais desafiador devido à pandemia de COVID-19.
- É essencial que os centros de transplante avaliem continuamente sua situação local e o impacto sobre pacientes aguardando transplante.
- Alguns centros de transplante restringiram ou paralisaram seus programas de transplante devido a pandemia.⁶³
- Ocorreu [redução na captação de órgãos](#) devido às limitações de recursos institucionais e equipe envolvida na captação de órgãos relacionadas à COVID-19 e à compreensão crescente do risco de transmissão pelo doador.⁶⁴
- Esses fatores tem causado um impacto significativo na lista de espera para transplante e nos padrões de prática dos centros de transplante.⁶⁴
- Estratificação de risco continua a ser importante para identificar pacientes que precisam ser avaliados imediatamente para transplante ou concluir sua avaliação durante a pandemia de COVID-19, incluindo pacientes com escore MELD alto, risco de descompensação hepática ou progressão do tumor.

Recomendações

Gerenciamento ambulatorial

- Continue a priorizar pacientes que vêm à clínica para avaliações de transplante com CHC ou aqueles com doença grave e pontuações altas no MELD que provavelmente se beneficiarão da inclusão imediata na lista de transplante hepático.
 - Telemedicina pode continuar a ser utilizada para avaliar pacientes com menor urgência.

- Continue a avaliar quais pacientes listados precisam ser vistos pessoalmente, baseado na prevalência local de SARS-CoV-2 e fatores individuais do paciente, como MELD.
- Considere alternativas de telemedicina no lugar de consultas presenciais.
- Obtenha exames laboratoriais e de imagem apenas se clinicamente necessário.
 - Os pacientes não devem ser solicitados a atualizar os exames laboratoriais e de imagem simplesmente para atualizar sua pontuação no MELD. Recentes [mudanças na política do Organ Procurement and Transplantation Network \(OPTN\)](#) fornecem orientações sobre como manter o MELD do candidato a transplante quando resultados de avaliação clínica atualizados não são obtidos.
- Certifique-se de que os pacientes tenham receitas disponíveis para medicamentos essenciais. Forneça prescrições de medicamentos diários com validade para 90 dias em vez de 30 dias.
- Considere instruir os pacientes a evitar comparecer pessoalmente a reuniões de suporte para recuperação, como Alcoólicos Anônimos, e forneça recursos alternativos por telefone ou on-line.
- Aconselhe os pacientes a limitar viagem durante a pandemia de COVID-19.
- Considere fornecer documentação para pacientes, provedores e equipes de busca de órgãos para facilitar viagens essenciais onde existam políticas de restrição de viagens.
- Tenha um limiar baixo para a admissão hospitalar de pacientes na lista de espera de transplantes diagnosticados com COVID-19.
- Teste pacientes com descompensação hepática nova de início recente para SARS-CoV-2.
- Considere o uso de instalações de triagem específicas e um caminho “livre de COVID-19” pelo hospital para candidatos a transplante.
 - Reconhecendo as limitações atuais dos testes para diagnóstico de pacientes e equipe, essa via pode ser descritas como "risco mínimo de COVID-19 " em vez de "livre de COVID-19 ".

Educação sobre transplantes de pacientes e consultas

- Realizar consultas sobre educação e assistência social, nutricional e financeira para pacientes de transplante usando videoconferência, telemedicina ou telefone sempre que possível.
- Evite vários pacientes em uma sala para educação do paciente.
 - Considerar o desenvolvimento de sessões de educação via Internet para pacientes e familiares, que pode ser realizada na casa do paciente, antes da avaliação presencial.

Transplante Hepático, Utilização de Recursos e Considerações Éticas

O que nós sabemos

- A utilização de recursos e considerações éticas encontram-se inerentemente relacionadas à atividade de transplante hepático. Essa é uma área crítica e desafiadora para a qual protocolos e políticas precisam ser cuidadosamente considerados e desenvolvidos. Não existe uma política abrangente que possa ou deva ser aplicada a todos os centros de transplante; essas questões precisarão ser discutidas e desenvolvidas localmente.
- Embora os Centros de Serviços *Medicare* e *Medicaid* (CMS) recomendem limitar todas as cirurgias e procedimentos não essenciais planejados até novo aviso, eles excluíram especificamente a cirurgia de transplante [desta recomendação](#) e categorizaram a cirurgia de transplante em CMS nível 3b ("não adie")
 - O status dos procedimentos médicos e cirúrgicos está mudando à medida que as [recomendações de autoridades executivas estaduais](#) estão expirando.
- A maioria das Organizações de Aquisição de Órgãos estão testando doadores para o RNA SARS-CoV-2, e aqueles que apresentam resultados positivos são clinicamente inelegíveis para [doação de órgãos](#).

- Existe uma alta taxa de resultados falso negativos do teste para COVID-19. Dessa maneira, os programas de transplante devem considerar a presença de sintomas relacionados a COVID-19 no receptor ou doador como altamente sugestivos de infecção, mesmo na presença de teste negativo.
 - Dados adicionais, incluindo imagens do tórax e marcadores inflamatórios (por exemplo, proteína C-reativa, ferritina, IL-6) devem ser considerados.
- Atualmente, o transplante em receptores SARS-CoV-2 positivos não é recomendado.

Recomendações

- Desenvolver uma política específica de hospital para aceitação de órgãos.
 - Certificar-se de que os administradores do hospital estejam cientes da designação do [CMS nível 3b](#) para cirurgia de transplante ("Não adie").
 - Considerar a utilização de recursos, incluindo leitos de UTI, ventiladores, EPIs e suprimento de produtos sanguíneos (especialmente plaquetas e hemácias específicas) na decisão de prosseguir com o transplante de fígado.
 - Considerar alterações nos dados locais de prevalência de COVID-19 para determinar se transplantes devem ser restritos ou suspensos.
- Considere notificar os pacientes que a pandemia de COVID-19 pode afetar seu tempo de espera na lista de transplantes.
- Notificar os pacientes de que o acesso de familiares e visitantes a eles durante a internação pode ser limitado ou proibido.
- Rastrear potenciais doadores quanto a exposição e sintomas clínicos / febre compatíveis com COVID-19 (independentemente dos resultados ou disponibilidade dos testes).⁶⁵
 - Alternativas para testes baseados em PCR, como radiografia de tórax, também podem ser consideradas.
- Triagem de potenciais receptores, com uma oferta aceitável de órgão, para sintomas de COVID-19/ febre antes de serem chamados de casa para transplante.
- Quando uma oferta de órgão estiver disponível, entre em contato com os potenciais receptores de transplante do hospital o mais tardiamente possível para minimizar a exposição ao ambiente hospitalar.
- Considere aceitar apenas enxertos com baixo risco de disfunção para minimizar as complicações e o tempo de permanência no CTI e no hospital no pós-operatório.
- Teste todos os receptores e doadores para SARS-CoV-2 antes do transplante, se o teste estiver disponível.
 - Considere o risco de falsos negativos, a prevalência da doença e o tempo necessário para obter o resultado do teste em sua área.
 - Revisar o máximo possível o histórico de doadores quanto a febre, sintomas respiratórios e achados radiográficos.
- Considere manter receptores alternativos de transplante em casa ou fora do centro de transplante.
- Considere retomar os programas de transplante hepático de doadores vivos que foram suspensos devido a pandemia.
- Candidatos a transplante SARS-CoV-2 positivos podem ser considerados para o transplante pelo menos 14 a 21 dias após a resolução dos sintomas e 1 ou 2 testes diagnósticos negativos para SARS-CoV-2.
- Veja as atualizações mais recentes sobre as mudanças na política [OPTN relacionadas](#) à COVID-19
- Uma abordagem das ofertas de órgãos para transplante hepático é mostrada na [Figura 2](#).

Desafios no Transplante Hepático durante a Pandemia de COVID-19

- Deveríamos decidir quem precisa mais, diante da limitação de recursos, isto é, pacientes com COVID-19 vs. pacientes com necessidade urgente de transplante de fígado? É impossível pesar o valor da vida de um paciente com COVID-19 contra a de um paciente que precisa de um transplante de fígado por risco de vida relacionado à doença hepática. Não devemos agregar ao impacto negativo da pandemia o risco de vida dos pacientes que necessitam de transplante de fígado. Nosso objetivo é garantir um leito de UTI com equipe apropriada para todos os pacientes que necessitem de um.
- Um argumento que tem sido propagado para justificar o adiamento de alguns transplantes é a preocupação relacionada aos pacientes com imunossupressores durante a pandemia de COVID-19. Entretanto, pacientes imunossuprimidos podem não apresentar risco aumentado de COVID-19 grave.^{6,31} Por outro lado, pacientes imunossuprimidos têm títulos virais mais altos e podem ser mais infectantes do que indivíduos imunocompetentes.⁶⁵
- O CMS esclareceu que os transplantes se enquadram no [Nível 3b](#) e não devem ser adiados.
- Outros aspectos a serem considerados em hospitais com alta prevalência de COVID-19 incluem o risco de transmissão nosocomial durante a internação para o transplante, a dificuldade em se realizar procedimentos ou obter outros recursos necessários ao tratamento de complicações e as limitações de visitas de familiares e cuidadores no período pós-operatório, o qual frequentemente requer grande engajamento dos cuidadores.
- Existe um momento no qual precisaremos racionar quem receberá um transplante de fígado? Se sim, poderia ser necessário priorizar os pacientes com maior probabilidade de morrer na lista de espera e adiar aqueles que poderiam esperar mais.
- Esses problemas podem surgir em programas de transplante quando a incidência comunitária de infecção é alta e pacientes hospitalizados por COVID-19 utilizam mais recursos principalmente devido a necessidade de leitos de UTI, ventiladores e produtos sanguíneos limitados. Cada programa deverá estabelecer sua capacidade institucional para realizar o transplante de fígado e o processo para determinar se deve ou não prosseguir quando um órgão estiver disponível.
- As decisões devem ser tomadas em conjunto com os comitês de ética médica locais.²

Pacientes no Pós-Transplante Hepático e manejo de pacientes em uso de imunossupressores

O que nós sabemos

- Os dados sugerem que a resposta imune pode ser o principal fator de lesão pulmonar devido a COVID-19 e que a imunossupressão pode ser protetora.^{18,31,66}
 - A rápida deterioração pulmonar no COVID-19 é devida a uma resposta inflamatória sistêmica / pulmonar associada ao aumento dos níveis séricos de IL-6, IL-8 e TNF- α .^{53*}

* Artigo de pré-impressão que não foi revisado por pares.

- A imunossupressão pós-transplante não foi um fator de risco para mortalidade associado à SARS (2002-2003) ou MERS (2012-presente).³¹
- Os efeitos da imunossupressão no COVID-19 não estão bem estabelecidos.
- A imunossupressão pode prolongar a dispersão viral em pacientes pós-transplante com COVID-19.⁶⁵
- Estudo retrospectivo italiano com 10 pacientes com HAI em imunossupressão e com COVID-19 sugere que o curso da COVID-19 pode ser similar ao de pacientes não-imunossuprimidos.⁶
 - 4 pacientes tinham cirrose, sendo um descompensado. Esse paciente descompensado foi o único a falecer.
 - 2 pacientes estavam em alta dose de corticosteroíde para tratamento de HAI aguda de início recente.
 - Prednisona foi aumentada em 2 pacientes, reduzida em 3 e um paciente suspendeu seu uso.
 - 6 pacientes foram hospitalizados, incluindo 5 com pneumonia, e 3 necessitaram de ventilação não invasiva.
 - A bioquímica hepática permaneceu normal em todos os pacientes hospitalizados, exceto em 2 pacientes em altas doses de esteróides para tratamento de HAI aguda (a bioquímica hepática, no entanto, melhorou nesses 2 pacientes).
 - Os autores sugerem que a redução preemptiva de imunossupressores na COVID-19 pode ser potencialmente prejudicial.
- Análise retrospectiva descreveu os resultados de 90 receptores de transplante de órgão sólido com COVID-19 tratados ambulatorialmente ou hospitalizados na cidade de Nova York.²⁸
 - O relatório incluiu 13 receptores de transplante de fígado (9 com COVID-19 leve/ moderado e 4 com doença grave).
 - Suspeitou-se de transmissão hospitalar em 3 pacientes, incluindo 1 receptor de transplante de fígado em tratamento hospitalar por rejeição refratária.
 - Medicamentos imunossupressores foram reduzidos na maioria dos pacientes hospitalizados: os anti-metabólicos foram reduzidos ou interrompidos em 88%, os esteróides em 7% e o inibidor de calcineurina em 18%.
 - 34% necessitaram admissão em UTI, 35% necessitaram ventilação mecânica, 24% morreram (52% dos pacientes na UTI) e 54% receberam alta no momento da publicação.
 - Não houve relato de rejeição celular aguda.
- Um grupo da Lombardia, Itália, descreveu 6 casos de receptores de transplante hepático que foram diagnosticados com COVID-19.⁶⁶
 - 3 receptores de transplante hepático de longa data faleceram de pneumonia por COVID-19 e SDRA.
 - Todos tinham mais de 65 anos, com hipertensão arterial, obesidade, diabetes e dislipidemia.
 - 3 pacientes com transplante recente (<2 anos) tiveram COVID-19 leve e não necessitaram de hospitalização.
- 39 receptores de transplante hepático foram descritos em análise preliminar de 2 registros internacionais combinados ([COVID-Hep](#) and [Secure-Cirrhosis](#)).⁶⁷
 - 9 (23%) faleceram de falência respiratória e 30 sobreviveram.
 - 4 óbitos ocorreram em pacientes transplantados há menos de 2 anos.
 - Comorbidades (como diabetes, hipertensão e obesidade) e imunossupressão não se associaram significativamente a mortalidade.

- Dados reportados dos primeiros 103 pacientes do registro europeu (ELITA/ELTR) de receptores de transplante hepático com COVID-19.⁶⁸
 - 15 (15%) foram admitidos em terapia intensiva, 68 (66%) em enfermaria e 20 (19%) foram monitorados no domicílio.
 - 16 (16%) faleceram, incluindo 4 (44%) de 9 pacientes que necessitaram de ventilação mecânica.
 - Nenhum paciente com menos de 60 anos faleceu.
 - Pacientes transplantados há mais de 2 anos faleceram mais em comparação aos transplantados nos últimos 2 anos (sem diferença estatisticamente significativa).
- Apesar da Organização Mundial da Saúde e NIH continuarem a recomendar evitar corticosteróides para o tratamento de COVID-19, essas recomendações não foram atualizadas desde que novos dados surgiram sobre o benefício da dexametasona em pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica ou dependentes de oxigênio suplementar.^{69-71*}
- A terapêutica anti-IL-6 não demonstrou aumentar o risco de rejeição celular aguda.
- É muito cedo para saber se pacientes pós-transplante hepático apresentam maior risco de COVID-19 grave.
- Reduzir a dose ou interromper imunossuppressores pode causar uma reativação em pacientes com HAI ou precipitar rejeição celular aguda em receptores de transplante hepático.⁶

Recomendações

- No pós-transplante de pacientes sem COVID-19:
 - Não faça ajustes antecipados nos medicamentos ou doses de imunossuppressores.
 - Enfatize as medidas de prevenção que os pacientes pós-transplante já conhecem bem: lavagem frequente de mãos, limpar superfícies frequentemente tocadas, ficar longe de grandes multidões, ficar longe de indivíduos doentes, etc.
 - Aconselhe os pacientes a não viajar durante a pandemia de COVID-19.⁶⁵
 - Minimizar as visitas pessoais de pacientes pós-transplante, maximizando o uso de telemedicina.
 - Considere advogar por opções de trabalho remoto, com justificativas apropriadas para o trabalho ou afastamentos para pacientes pós-transplante e seus cuidadores primários.
- No pós-transplante de pacientes com COVID-19:
 - Considere reduzir o nível geral de imunossupressão, particularmente as dosagens de anti-metabólitos (por exemplo, azatioprina ou micofenolato) com base em princípios gerais para o manejo de infecções em receptores de transplante e diminuir o risco de superinfecção.
 - Considere o risco de lesão renal na COVID-19 e monitore os níveis de inibidores da calcineurina.
 - O ajuste dos medicamentos imunossuppressores deve ser individualizado com base na gravidade da COVID-19 e no risco de rejeição do enxerto.
 - Uma abordagem para o manejo de receptores de transplante de fígado com COVID-19 é apresentada na [Figura 3](#).

* Artigo de pré-impressão que não foi revisado por pares.

- Em pacientes com HAI em imunossupressão sem infecção por COVID-19:
 - Não realize ajustes preventivos de medicamentos ou suas doses.
- Em pacientes com HAI em imunossupressão com COVID-19:
 - Considere reduzir o nível geral de imunossupressão, particularmente as dosagens de anti-metabólitos (por exemplo, azatioprina ou micofenolato) com base em princípios gerais para o manejo de infecções em receptores de transplante e diminuir o risco de superinfecção.
 - O ajuste dos medicamentos imunossupressores deve ser individualizado com base na gravidade da COVID-19.
- Iniciar terapia imunossupressora em pacientes com doença hepática com ou sem COVID-19 que tenham fortes indicações para o tratamento (por exemplo, HAI, rejeição do enxerto).
- Em pacientes com COVID-19, tenha cautela ao iniciar prednisona, prednisolona ou outra terapia imunossupressora em que o benefício potencial possa ser superado pelos riscos (por exemplo, hepatite associada ao álcool).

Pacientes Internados

O que nós sabemos

- Profissionais de saúde e outros funcionários do hospital encontram-se em risco de COVID-19.¹¹
- Os profissionais de saúde com SARS-CoV-2 podem transmitir o vírus para pacientes e entre si, e devem permanecer fisicamente longe do trabalho até serem liberados pelas autoridades de saúde locais.
- Minimizar as interações entre profissionais de saúde e entre profissionais de saúde e pacientes é fundamental para reduzir a disseminação do SARS-CoV-2.
- Minimizar o transporte de pacientes intra-hospitalar e entre estabelecimentos de saúde pode reduzir a propagação de SARS-CoV-2.

Recomendações

- Considere separar pacientes internados com COVID-19 de outros pacientes não infectados no hospital.
- Considere equipar os quartos dos pacientes com equipamento de telemedicina (por exemplo, *tablet*) para permitir consulta e monitoramento.
- Conduza visitas médicas e cirúrgicas relacionadas ao transplante com o número mínimo de pessoal necessário para fornecer cuidados em um determinado momento.
- Limite o número de membros da equipe que entram no quarto de um paciente para exames e encontros.
 - A mesma regra se aplica a consultas de internações envolvendo outros procedimentos médicos ou cirúrgicos, serviços para atendimento de pacientes com doença hepática ou avaliação de transplante. Limite o pessoal autorizado a entrar nos quartos dos pacientes ao mínimo necessário para a realização de atendimento
 - Considere realizar consultas virtuais para atualizações que não exijam exame direto. Isso vai reduzir os riscos de contato, bem como a utilização desnecessária de EPI, preservando, assim, suprimentos para necessidades essenciais.
- Desestimule visitas multidisciplinares presenciais com nutrição, farmácia, assistência social e equipes de coordenação.
 - Considere o uso de conferências virtuais para reduzir as interações diretas entre membros da equipe.
- Considere restringir prestadores de maior risco (idade > 65 anos, com condições médicas subjacentes, imunocomprometidos) para o atendimento direto ao paciente.

- Limite ou mesmo proíba a presença de membros não essenciais da equipe no hospital (por exemplo, observadores e equipe de pesquisa) para minimizar o risco de exposição e priorizar o uso de EPI.
- Considere o uso de serviços de tradução por telefone ou idioma virtual conforme necessário para reduzir o contato com pacientes.
- Pacientes e visitantes (se permitido) devem usar máscaras enquanto permanecerem no hospital. Máscaras devem ser fornecidas à aqueles sem ou pode-se permitir o uso de máscaras de tecido e fabricação caseira para preservar os recursos de EPI.
- Limite o número de visitantes que os pacientes internados podem receber.
- Identifique imediatamente cuidadores e representantes legais (e colete seus contatos de emergência) para fornecer consentimento informado se um paciente estiver sedado e assim permitir o fornecimento de atualizações regulares de status, enquanto os visitantes não são permitidos nos quartos dos pacientes.
- Considere cuidadosamente e minimize todas as solicitações de imagem e procedimentos em pacientes, incluindo coletas de sangue. Solicite apenas exames essenciais para o atendimento, a fim de reduzir a utilização de recursos institucionais, incluindo transporte intra-hospitalar de pacientes.
- Considere desenvolver uma política para revisão e triagem de transferências de pacientes internados. Por exemplo, quando a capacidade da UTI é limitada ou o risco de transmissão nosocomial é alto, considere aceitar para transferência apenas pacientes com insuficiência hepática aguda ou com necessidade urgente de avaliação do transplante hepático durante a internação.
 - Dependendo da prevalência local de SARS-CoV-2, considere aceitar apenas a transferência de pacientes com necessidade única de intervenção no centro de transplante.
 - Rastreie e teste todos os pacientes para SARS-CoV-2 antes da transferência ou na admissão, se o teste não estiver disponível na unidade de origem.
 - Evitar internação direta de pacientes com febre e sintomas respiratórios, particularmente a admissão em uma unidade de transplante
- Considere avaliar pacientes com doença hepática para COVID-19 se eles desenvolverem encefalopatia hepática de início recente ou outra descompensação aguda.
- Tenha um limiar baixo para o manejo agressivo das vias aéreas em pacientes com COVID-19 e doenças pulmonares como hidrotórax hepático, hipertensão portopulmonar ou síndrome hepatopulmonar.
- Realize a avaliação e planejamento das necessidades de acompanhamento antes da alta do paciente para determinar a possibilidade de acompanhamento por telefone ou telemedicina e incentivando o monitoramento precoce por meios não-presenciais com o objetivo de reduzir as visitas presenciais precoces pós-alta.
 - Considere visita médica domiciliar ou cuidados de enfermagem em *home-care* para coletas frequentes de sangue necessárias após alta hospitalar no pós-transplante.
- Coordene com serviços ambulatoriais o planejamento de admissão e alta para prevenir admissões desnecessárias e reduzir readmissões não planejadas após a alta.
- Pacientes com disseminação viral ativa na alta [devem permanecer isolados em casa](#) devendo serem tomadas as devidas precauções por [cuidadores ou familiares](#) que moram com o paciente.
- Considere a capacidade dos centros de reabilitação locais de aceitar pacientes complexos uma vez que o número de leitos pode ficar limitado durante a pandemia do COVID-19.
 - Os pacientes devem ter um teste negativo para SARS-CoV-2 antes da alta para encaminhamento à reabilitação ou centros especializados de enfermagem.
 - Verifique a possibilidade de melhorar as condições de cuidados em casa ainda durante a admissão para agilizar a alta.

Manejo de Medicções de Pacientes com COVID-19 e Potenciais Interações Medicamentosas

O que nós sabemos

- Atualmente, não existem terapias aprovadas pelo FDA para prevenir ou tratar a COVID-19.
- A frequência de suspensão de terapêuticas em investigação ou *off label* para COVID-19 por hepatotoxicidade é baixa ([Tabela 2](#)).
- O remdesivir é um análogo de nucleotídeo com atividade demonstrada contra SARS-CoV e MERS-CoV em células cultivadas, camundongos e primatas não humanos e, mais recentemente, contra SARS-CoV-2 em linhas celulares humanas.^{72,73}
- Remdesivir está sendo testado em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderado a grave em ensaios clínicos randomizados.⁷⁴
 - Em 1º de maio de 2020, a FDA emitiu uma [Emergency Use Authorization \(EUA\)](#) para o remdesivir para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, permitindo que os pacientes sejam tratados enquanto outros estudos estiverem sendo realizados.
 - A análise preliminar do estudo “Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT)” patrocinado pelo NIH mostrou que o remdesivir acelera significativamente o tempo de recuperação até a alta hospitalar ou o retorno ao nível normal de atividade, comparado ao placebo (média de 11 dias vs. 15 dias, $P < .001$).⁷⁵
 - O remdesivir parece ainda apresentar benefício de sobrevida comparado ao placebo mas a diferença não foi estatisticamente significativa (taxa de mortalidade em 14 dias de 7,18% vs. 11,96%, HR 0,70, 95% CI 0,47-1,04).
 - Um [estudo de Fase 3](#) com remdesivir mostrou eficácia semelhante entre o tratamento por 5 e 10 dias em pacientes com COVID-19 grave que não precisaram de ventilação mecânica na inclusão³⁶
 - Houve uma tendência de melhores desfechos (taxa de alta e mortalidade) em pacientes tratados por 5 dias comparados com aqueles tratados por 10 dias. Tal tendência pode ser porque o grupo de pacientes tratados por 10 dias incluiu um maior percentual de pacientes que vieram a necessitar de ventilação mecânica invasiva e oxigênio em alto fluxo e uma maior proporção de homens.
 - Pacientes que progridem para ventilação mecânica podem se beneficiar de 10 dias de tratamento com remdesivir.
 - 2,5% (grupo de 5 dias) e 3,6% (grupo de 10 dias) descontinuaram o tratamento por aumento de aminotransferases.
 - Um estudo com remdesivir, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com sub-inclusão, realizado em Wuhan, China, não mostrou diferença significativa no tempo de evolução até a melhora clínica (mediana 21 dias vs 23 dias) ou na mortalidade em 28 dias (14% vs 13%)⁷⁶
 - Remdesivir foi interrompido precocemente em 12% dos participantes por eventos adversos.
 - Aumento de enzimas hepáticas foi comumente observado durante o programa de desenvolvimento clínico do remdesivir, mas raramente descrita elevação acima de 10 vezes o valor basal.
- O estudo RECOVERY de dexametasona 6mg/dia via oral ou EV por até 10 dias demonstrou um benefício significativo na mortalidade no braço da dexametasona (RR 0,83, IC 95% 0,74-0,92, $p < 0,001$).^{71*}
 - A dexametasona reduziu as mortes em 35% em pacientes em ventilação mecânica invasiva (RR 0,65, IC 95% 0,51-0,82, $p < 0,001$) e em 20% em pacientes em oxigenioterapia sem ventilação mecânica invasiva (RR 0,80, IC 95% 0,70-0,92, $p=0,002$).

- Não houve benefício (e possível malefício) da dexametasona em pacientes que não precisaram de suporte ventilatório (RR 1,22, IC 95% 0,93-1,61, p=0.14).
- Drogas direcionadas ao receptor de IL-6 (e.g., tocilizumabe) estão sendo testadas apenas em pacientes hospitalizados com a COVID-19 moderada a grave.
 - O IDSA recomenda o uso de tocilizumabe apenas no contexto de ensaios clínicos⁷⁷
- Foi demonstrado que a hidroxicloroquina (um análogo da cloroquina com um melhor perfil de segurança) têm atividade anti-SARS-CoV-2 *in vitro*.⁷⁸
 - O FDA revogou a Autorização de Uso Emergencial para cloroquina e hidroxicloroquina depois de determinar que é improvável que elas sejam efetivas no tratamento da COVID-19 e os riscos de eventos adversos cardíacos podem superar o potencial benefício.⁷⁹
 - O [NIH](#) recomenda não utilizar a associação de hidroxicloroquina e azitromicina, exceto no contexto de ensaio clínico, dado o risco de prolongamento do intervalo QT.⁷⁰
 - O CDC emitiu recentemente um [alerta](#) sobre o perigo do uso do fosfato de cloroquina não-farmacêutico, um produto químico disponível comercialmente para uso em aquários, que foi usado para tratar COVID-19. Um indivíduo morreu após o uso de cloroquina não-farmacêutica e outro ficou gravemente doente com sintomas gastrointestinais e alterações no sistema de condução cardíaca.
- A transfusão de plasma convalescente é investigada para tratamento de pacientes críticos com COVID-19.^{80,81}
 - O FDA está facilitando o acesso ao [plasma convalescente](#) para pacientes com COVID-19 grave por meio de seu novo processo de avaliação emergencial de novas drogas experimentais.
- O NIH recomenda contra o uso de lopinavir-ritonavir para tratamento da COVID-19, exceto no contexto de ensaios clínicos.⁷⁰
 - Estudo aberto, randomizado, controlado de lopinavir-ritonavir vs. tratamento padrão para pacientes hospitalizados com COVID-19 grave não observou benefício clínico.⁸² O tratamento foi interrompido precocemente em alguns pacientes do grupo lopinavir-ritonavir devido a eventos adversos.
 - Estudo aberto, randomizado, de fase 2, demonstrou que lopinavir-ritonavir combinado a ribavirina e interferon-beta-1b leva a clearance viral medido por *swab* nasofaríngeo mais rápido se comparado a lopinavir-ritonavir isoladamente.⁸³
 - Ritonavir é um potente inibidor do CYP3A4, o qual está envolvido no metabolismo de inibidores de calcineurina, sirolimus e everolimus.
 - O uso de ritonavir requer a redução da dose de tacrolimus em 1/20-1/50 do basal devido a interação medicamentosa.
- O tratamento com inibidores da ECA (IECAs) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRAs) resulta em regulação positiva da ECA2, alvo da entrada de SARS-CoV-2 nas células.⁸⁴
 - O aumento da expressão de ECA2 facilita teoricamente a infecção por SARS-CoV-2.
 - Estudos em animais sugerem que IECA e BRA podem proteger contra complicações pulmonares graves do SARS-CoV, mas até o momento não existem dados do SARS-CoV-2 ou estudos em humanos.⁸⁵
 - Não há evidências de que IECAs e BRAs sejam prejudiciais no cenário da COVID-19.^{70,86,87}

* Artigo de pré-impressão que não foi revisado por pares.

Recomendações

- Monitorar estudos de abordagens antivirais e imunomoduladoras do COVID-19 registrados no clinicaltrials.gov do NIH.
- Considerar remdesivir para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 grave sob FDA dos [EUA](#).
 - De acordo com [FDA](#), bioquímica hepática deve ser checada em todos os pacientes antes de iniciar remdesivir e diariamente durante o uso da medicação.
 - Remdesivir não deve ser iniciado para pacientes com ALT $\geq 5x$ LSN na avaliação inicial.
 - Remdesivir deve ser descontinuado em pacientes que evoluem com ALT $\geq 5x$ LSN durante o tratamento ou elevação de ALT acompanhada de sinais e sintomas de inflamação hepática ou aumento de bilirrubina direta, fosfatase alcalina ou RNI.
 - Remdesivir pode ser reiniciado quando ALT é $< 5x$ LSN.
- Considerar dexametasona 6mg/dia VO ou EV por 10 dias em pacientes com COVID-19 necessitando de ventilação mecânica ou suplementação de oxigênio.
- As evidências disponíveis atualmente não suportam o uso de lopinavir-ritonavir para tratamento de COVID-19.^{70,82}
- Hidroxicloroquina com ou sem azitromicina não é recomendada rotineiramente e pode ser associada a eventos adversos graves, como prolongamento do intervalo QT.
- Pacientes recebendo IECA e BRA devem permanecer em uso, mesmo no cenário de COVID-19.
- Acetaminofeno em dose diária ≤ 2 g / d é o analgésico e antipirético preferido para pacientes com COVID-19 confirmada ou suspeita.
- AINEs também podem ser usados ou continuados [se necessário](#).
- Consulte o Verificador de Interações medicamentosas em COVID-19 do Grupo de Interações Medicamentos da Universidade de Liverpool em [Interações com Terapias Experimentais para COVID-19](#).

Procedimentos

O que nós sabemos

- Existe potencial para transmissão fecal-oral de SARS-CoV-2,^{1,7,35,88} e o vírus é detectado na saliva.^{1,35,47,89}
- A decisão de reabrir os serviços de endoscopia recai em última análise nas autoridades estaduais e locais baseadas em critérios do documento de orientações da [Casa Branca](#).
- A Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) oferece [orientações](#) para as práticas nos centros de endoscopia.⁹⁰
- Os procedimentos endoscópicos devem ser considerados geradores de aerossol.⁹¹
- Para limitar a transmissão da doença, as [Sociedades Conjuntas de Gastroenterologia](#) e a Sociedade Americana de Gastroenterologia (AGA) recomendam que profissionais de saúde envolvidos em procedimentos endoscópicos usem o conjunto completo de EPI, incluindo máscaras N95 e luvas duplas.⁹²

Recomendações

- Consulte as diretrizes estaduais e as autoridades regulatórias locais para determinar se hospitais e centros de endoscopia podem agendar procedimentos eletivos.
- O [documento de ASGE](#) deve ser consultado em áreas que permitem procedimentos eletivos/não-urgentes.⁹⁰
- Considerar profilaxia primária com beta-bloqueador ao invés de endoscopia de rastreamento em pacientes com hipertensão portal clinicamente significativa ou alto risco de descompensação.

- Alguns procedimentos devem continuar a ser realizados em áreas que estão limitando procedimentos eletivos/não-urgentes, por exemplo, biópsia hepática para descartar rejeição ou diagnosticar HAI, paracentese terapêutica, derivação portossistêmica intra-hepática transjugular e / ou endoscopia para sangramento varicoso, ligadura elástica de varizes para profilaxia secundária de sangramento por varizes em pacientes com hemorragia digestiva alta recente, procedimentos biliares urgentes para doenças sintomáticas como colangite e sepse (radiologia intervencionista ou endoscópica).
- Siga as [recomendações da ASGE](#) para procedimentos de rastreamento em pacientes e profissionais e uso de EPIs na sala de endoscopia.⁹⁰
- Acompanhe regularmente as normas estaduais e locais e documentos de orientações de sociedades à medida que a pandemia evolui.
- Considere limitar o envolvimento de residentes/pós-graduandos em endoscopias e outros procedimentos para reduzir uso de EPIs.⁹¹
- Siga as [Recomendações do CDC](#) para limpeza e desinfecção de salas ou áreas visitadas por indivíduos com COVID-19 suspeito ou confirmado.

Pesquisa

O que nós sabemos

- Devido a restrições de viagens pela quarentena e potenciais interrupções na cadeia de suprimentos, o [FDA](#) e o [NIH](#) postaram documentos de orientações para a condução de ensaios clínicos durante a pandemia de COVID-19.
- Conforme recomendação do FDA, desvios de protocolo podem ser necessários e vão depender de muitos fatores dependentes do contexto relacionados à natureza do estudo, a população de pacientes e a circunstâncias ambientais.
- A segurança dos pacientes é de extrema importância e deve ser usada para guiar decisões que impactam o estudo, incluindo recrutamento, decisões de continuação, monitorização de pacientes, atrasos nas avaliações e dispensação de produtos sob investigação.
- Avaliação de visitas alternativas, incluindo contatos virtuais, telefônicos ou remotos, podem ser justificadas se a segurança do paciente puder ser assegurada com a abordagem alternativa.
- Mudanças de protocolo que reduzam riscos imediatos ou protejam o bem-estar dos participantes da pesquisa podem ser implementadas antes da aprovação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), mas devem ser posteriormente reportadas.
- O NIH incentiva que os beneficiários de bolsas discutam com a instituição e com o CEP mudanças para priorizar a segurança dos pacientes e da equipe, incluindo limitar visitas do estudo ou realizá-las de forma virtual, suspender viagens desnecessárias e flexibilizar exames laboratoriais e de imagem.
- Num esforço para garantir a segurança dos pacientes e manter a integridade do estudo, patrocinadores, investigadores e os CEPs devem registrar todas as medidas de contingência e as razões para alterações no protocolo.

Recomendações

- Retomar ensaios clínicos suspensos ou adiados se possível baseado na prevalência local de COVID-19 e políticas locais/institucionais.
- O médico do estudo – em comunicação com a equipe do estudo, o médico do paciente, o paciente e sua família – deve continuar a avaliar cuidadosamente a necessidade e riscos das visitas presenciais do estudo.

- A equipe de pesquisa deve continuar os esforços para utilizar métodos alternativos para conduzir as visitas da pesquisa ou realizar exames, como check-in por telefone e/ou realizar exames laboratoriais relacionados à pesquisa em centros de exames laboratoriais se possível.
- A equipe de pesquisa deve continuar a trabalhar remotamente, seguindo orientações locais/institucionais para trabalho presencial quando necessário e permitido. Presença física é necessária para alguns procedimentos relacionados aos estudos, como realização de biópsia hepática, processamento de amostras e remessas para laboratórios centrais.
- Discuta com as organizações de pesquisa clínica e patrocinadores do estudo opções para realização de visitas do estudo por telemedicina.
- Providencie para que as medicações da pesquisa sejam enviadas para os participantes pelo patrocinador do estudo se a farmácia da pesquisa estiver indisponível. Distribuição de Produtos Investigacionais de forma presencial pode ser gradualmente ampliada baseada na permissão para visitas presenciais dos pacientes da pesquisa.
- Políticas institucionais sobre pesquisa clínica podem ser mais restritivas e devem prevalecer sobre as recomendações aqui contidas.
- Pesquisas laboratoriais/básicas também podem ser restringidas de acordo com políticas locais.

Residentes/Pós-graduandos

O que nós sabemos

- Apesar de residentes e *fellows* terem muito a aprender sobre o diagnóstico e manejo da COVID-19, os riscos de expô-los ao SARS-CoV-2 podem ser maiores que os benefícios em áreas em que disseminação comunitária de SARS-CoV-2 esteja ocorrendo.
- Também tem havido preocupação em se reduzir ainda mais os EPIs já escassos ao se envolver residentes no cuidado direto ao paciente.
- Em uma [Carta para a Comunidade](#), o Conselho de Acreditação para Pós-graduação em Educação Médica (ACGME) anunciou que suspendeu algumas atividades durante a pandemia de COVID-19, incluindo auto-estudos, visitas de acreditação, visitas de revisão de ambiente de aprendizado clínico e exames de residentes, pós-graduandos e professores.
- A ACGME emitiu novos requisitos para permitir que residentes/pós-graduandos participem de atividades de telemedicina.
- Os requisitos da ACGME para recursos e treinamento adequados, supervisão adequada e limites de carga horária não mudaram.
- A ACGME esclareceu as circunstâncias locais nas quais residentes/pós-graduandos podem trabalhar dentro de suas especialidades (ex.: trabalhar com médicos assistentes).
- Oficiais institucionais designados podem autodeclarar status emergencial de pandemia para todos os programas da instituição, durante o qual todos os requisitos comuns dos programas e requisitos específicos de programas de especialidade são suspensos, exceto aqueles descritos acima (recursos e treinamento adequados, supervisão adequada, requisitos de carga horária e pós-graduandos trabalhando nas suas especialidades).
- Veja [a resposta da ACGME para a crise da pandemia](#) para maiores detalhes.

Recomendações

- Garanta recursos adequados para todos os residentes/pós-graduandos, incluindo EPIs apropriados para o ambiente clínico.
- Envie residentes/pós-graduandos apenas para locais participantes que garantam a segurança deles e dos pacientes.

- Garanta supervisão adequada para residentes/pós-graduandos trabalhando remotamente se eles estiverem realizando atividades de atendimento de pacientes (visitas telefônicas/telemedicina).
- Mude todas as conferências educacionais para conferências virtuais.
- Considere designar residentes/pós-graduandos para atividades indiretas de atendimento aos pacientes e/ou visitas de telemedicina.
- Considere supervisão remota de residentes/pós-graduandos monitorizando simultaneamente o atendimento aos pacientes através de tecnologia de telecomunicação apropriada.
- Considere o impacto potencial do COVID-19 na orientação de novos residentes/pós-graduandos, no recrutamento de residentes/pós-graduandos e entrevistas e desenvolva contingências para conduzir essas atividades por meios virtuais.

Protegendo Profissionais de Saúde e Utilização da Força de trabalho

O que nós sabemos

- A taxa de infecção de trabalhadores de saúde por SARS-CoV-2 pode ser de até 20%, como relatado na Itália.¹¹
- O CDC registrou mais de 9200 casos de COVID-19 entre profissionais de saúde dos Estados Unidos, incluindo alguns com desfecho grave, como óbito.¹²
 - Esses dados são subestimados porque o status dos trabalhadores de saúde só estava disponível para 16% dos casos notificados.
- Além de proteger nossos pacientes, os trabalhadores de saúde devem agir para prevenir infecções dentro e fora dos locais de atendimento aos pacientes.
- Devemos nos esforçar para evitar a perda de trabalhadores de saúde devido a doença ou a quarentena, mas planos devem ser elaborados para reduzir os efeitos da falta de força de trabalho durante a pandemia.
- Dado o potencial de disseminação por aerossol do SARS-CoV-2, assim como por gotícula, o uso de máscaras N95 ou outros respiradores são essenciais no cuidado de pacientes suspeitos ou confirmados para COVID-19.^{93*} Ainda não se sabe se máscaras cirúrgicas protegem indivíduos saudáveis contra a infecção, mas dados sugerem que, quando utilizadas por pessoas infectadas, exista uma redução do risco de transmissão (controle da fonte).⁹⁴ Também é desconhecido se máscaras cirúrgicas são capazes de reduzir o risco de transmissão por trabalhadores de saúde assintomáticos para pacientes ou outros trabalhadores da saúde.

* Artigo de pré-impressão que não foi revisado por pares.

Recomendações

- Continue a limitar reuniões presenciais (incluindo reuniões pequenas) e mude-as para reuniões virtuais quando possível.
- Mantenha distanciamento social mesmo em reuniões, ex.: mantenha uma cadeira vazia entre cada pessoa e cobre o uso de máscara por todos.
- Considere turnos de trabalho em horários distintos para médicos, enfermeiros, demais profissionais de saúde e outros funcionários.
- Crie uma escala de cobertura para médicos e cirurgiões em caso de quarentena ou doença.
- Considere designar pessoal de backup para funcionários em posições de liderança.
- Considere medir a temperatura de todos os funcionários quando estes chegarem ao local de trabalho. Deve haver política de tolerância zero para se apresentar ao trabalho com febre ou sintomas de COVID-19.
- Todos os trabalhadores de saúde devem utilizar máscaras cirúrgicas enquanto permanecerem em ambientes de cuidado ao paciente, mas utilizarem EPIs com maior nível de proteção quando houver contato com pacientes suspeitos ou confirmados para COVID-19.
- Essas recomendações devem continuar a ser seguidas mesmo após os Estados iniciarem a redução das restrições.

Telemedicina

O que nós sabemos

- A telemedicina pode reduzir a exposição de pacientes e profissionais de saúde à COVID-19 e tem o potencial de mudar a oferta de cuidados em saúde durante e após a pandemia de COVID-19.⁹⁵⁻⁹⁸
- Legislação de financiamento emergencial [HB 6074](#) anulou muitas das restrições de longa data ao uso da telemedicina para os usuários do Medicare, incluindo: requisitos de área rural para local de origem (ex.: localização do paciente); permissão para que a casa do paciente seja um local de origem elegível; permissão para que telefones com capacidade audiovisual interativa bidirecional em tempo real sejam utilizados; e permissão para que profissionais conduzam encontros de telemedicina da sua casa.⁹⁹
- O Departamento de Saúde e Serviços Humanos [Escritório de Direitos Civis](#) anunciou que não iria impor penalidades pelo uso de boa fé da telemedicina durante a emergência de saúde pública da COVID-19, mesmo que as tecnologias de comunicação remota utilizadas para isso possam não cumprir plenamente os requisitos da Lei de Portabilidade e Responsabilidade do Seguro de Saúde (HIPAA).
- O Medicare atualmente irá reembolsar consultas telefônicas e por telemedicina tanto para pacientes [novos quanto para aqueles já estabelecidos](#).
- Profissionais podem cobrar pelas consultas de telemedicina o mesmo valor das consultas presenciais.
- Chamadas de telefone por áudio que são utilizadas como substituto para tratamento que de outra forma seriam cobradas como consulta presencial ou telesaúde serão pagas de maneira equivalente às consultas presenciais.
- As limitações da telemedicina incluem o acesso do paciente ao portal de registro eletrônico de saúde; acesso a um computador, telefone ou *tablet* com capacidades de vídeo/áudio; e capacidade para uso da tecnologia.
- Veja a [Mensagem conjunta das Sociedades de Gastroenterologia sobre telemedicina](#).

Recomendações

- Considere visitas telefônicas ou por telemedicina conforme apropriado e disponível para substituir visitas presenciais.

- Considere maneiras de reduzir disparidades de acesso à saúde por telemedicina (e.g., população rural, idosos, minorias raciais e étnicas, baixo status socioeconômico, alfabetização em saúde limitada, pouca proficiência em inglês).¹⁰⁰
- Realize atividades de educação do paciente e trabalho social, consultas nutricionais e financeiras por videoconferência, telemedicina ou telefone para avaliações de transplante hepático.
- Considere alternativas de telemedicina no lugar de clínicas de extensão.
- Minimize visitas presenciais para pacientes transplantados maximizando o uso de telemedicina.

Reabertura e retorno ao estado pré-pandemia

O que sabemos

- A necessidade de priorização do tratamento de pacientes com COVID-19 e implementação de estratégias para reduzir o risco de transmissão da doença resultaram em atraso de procedimentos eletivos, cuidados de rotina e pesquisa clínica.
- Muitos hospitais observaram redução nos casos de COVID-19 e começam o processo de reabertura.
- Foi sugerido que o atraso de procedimentos e consultas de rotina poderia resultar em aumento dos eventos de descompensação hepática e morbidade de pacientes com hepatopatias.³
- As perspectivas do paciente e nível de conforto quanto a consultas clínicas presenciais, procedimentos intra-hospitalares, testes laboratoriais e exames de imagem podem influenciar no seu desejo de seguir as recomendações locais e impactar a qualidade do cuidado.

Recomendações

- Desenvolver políticas e processos de reabertura para aumentar gradativamente operações e pesquisas clínicas com rotas para minimizar a transmissão de SARS-CoV-2 e cuidar dos pacientes que desenvolverem COVID-19.
- Consultar o [CDC](#) e [CMS](#) para diretrizes gerais de reabertura.
- Identificar características dos pacientes (e.g., MELD, descompensação recente, etc.) que ajudem a priorizar aqueles que devem ser reintroduzidos no ambiente clínico primeiramente. Use abordagem escalonada de acordo com as condições locais.
- Com a redução da prevalência de COVID-19 em áreas geográficas, cada centro transplantador deve ter planos para reiniciar transplantes de fígado de doadores em morte encefálica, seguido de fígados aceitáveis de doadores pós-morte circulatória com menos de 50 anos e, finalmente, quando os riscos de COVID-19 forem minimizados no ambiente de saúde e bem controlados na comunidade, transplante de doador vivo.
- Consulte as diretrizes do [CDC](#) para estrutura de reabertura baseada no potencial de dano ao paciente e grau de transmissão comunitária.
- Considerar como priorizar os pacientes que necessitam ser avaliados pessoalmente, como aqueles com cirrose descompensada com MELD score alto.
- Agende os pacientes com tempo suficiente para minimizar interações entre pacientes e funcionários e triar a presença de febre ou sintomas de COVID-19 antes das visitas clínicas.
- Evite aglomeração de pacientes na área de espera.
- Pacientes e cuidadores (se permitidos) devem utilizar máscara na área clínica.
- Permaneça atualizado quanto à prevalência, incidência e disponibilidade de testes diagnósticos de SARS-CoV-2 na sua comunidade.¹⁰¹
- Considere o risco de segunda onda de COVID-19 e estabeleça critérios para retornar a fase de mitigação se necessário.¹⁰¹

- Continue desenvolvendo o programa de telemedicina para reduzir o contato entre pacientes e profissionais de saúde na fase de reabertura e considere o papel da telemedicina após a pandemia de COVID-19.³

Subcomitê de Supervisão Clínica da COVID-19 da AASLD

Oren K. Fix, MD, MSc, FAASLD (Co-chair)
Swedish Medical Center, Seattle, WA

Daniel S. Pratt, MD, FAASLD
Massachusetts General Hospital, Boston, MA

Elizabeth C. Verna, MD, MS (Co-chair)
Columbia University, New York, NY

Jennifer C. Price, MD, PhD
University of California, San Francisco, CA

Kimberly A. Brown, MD, FAASLD
Henry Ford Health System, Detroit, MI

Nancy S. Reau, MD, FAASLD
Rush University, Chicago, IL

Jaime Chu, MD
Icahn School of Medicine at Mt Sinai, NY, NY

Mark W. Russo, MD, MPH, FAASLD
Carolinas Medical Center, Charlotte, NC

Bilal Hameed, MD
University of California, San Francisco, CA

Michael L. Schilsky, MD, FAASLD
Yale University, New Haven, CT

Laura M. Kulik, MD
Northwestern Medicine, Chicago, IL

Norah A. Terrault, MD, MPH, FAASLD
Keck Medicine of USC, Los Angeles, CA

Ryan M. Kwok, MD
Uniformed Services University, Bethesda, MD

Andrew Reynolds (Patient Advocate)

Brendan M. McGuire, MD
University of Alabama, Birmingham, AL

Membros do Grupo de Trabalho de COVID-19 da AASLD que contribuiram para o desenvolvimento do presente documento

Jorge A. Bezerra, MD, FAASLD
Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, OH

David C. Mulligan, MD, FAASLD
Yale University, New Haven, CT

Raymond T. Chung, MD, FAASLD
Massachusetts General Hospital, Boston, MA

K. Rajender Reddy, MD, FAASLD
University of Pennsylvania, Philadelphia, PA

Robert J. Fontana, MD, FAASLD
University of Michigan, Ann Arbor, MI

Registros de COVID-19 em Doenças Hepáticas e Transplantes

- [SECURE-Cirrhosis](#) (COVID-19 em pacientes com cirrose e transplantados hepáticos, “Informações de saúde protegidas-gratuito”), América do Norte ou do Sul, China/Japão/Coréia)
- [COVID-Hep](#) (COVID-19 em pacientes com cirrose e transplantados hepáticos, “Informações de saúde protegidas-gratuito”, para casos fora da América do Norte ou do Sul, China/Japão/Coréia)
- [Universidade de Washington](#) (COVID-19 em transplantados de órgãos sólidos, “Informações de saúde protegidas-gratuito”)
- COVID-LT Consortium (COVID-19 em pacientes com cirrose e transplantados hepáticos)
- [Registro Pediátrico NASPGHAN e SPLIT-TTS-COVID -19](#) (pacientes pré e pós-fígado e intestino, 0-21 anos, “livre de PHI”)

Recursos Úteis

- [Associação Ásia-Pacífico para Estudo do Fígado](#) (APASL)
- [Informações de COVID-19 para a Comunidade de Transplantes da Sociedade Americana de Transplante](#) (AST)
- [Associação Europeia para o Estudo do Fígado](#) (EASL)
- Centro de Controle de Doenças e Prevenção (CDC), [COVID-19 Website](#)
- [Recomendações](#) do CDC para limpeza e desinfecção de cômodos e áreas visitadas por indivíduos com suspeita ou confirmação de COVID-19
- [Guia da Sociedade de Transplante](#) de COVID-19 para clínicos de transplante
- Associação de Organizações de Obtenção de Órgãos [Boletim COVID-19](#)
- [Guia do FDA](#) sobre Condução de Ensaio Clínico de Produtos Médicos Durante a Pandemia de COVID-19
- [Guia de Ensaio Clínico e Estudos em Humanos patrocinados pelo NIH](#) Afetados pela COVID-19
- [Telemedicina do Medicare](#) - Ficha do provedor de assistência médica
- [Flexibilização do CMS para combate da COVID-19](#)
- [Resposta da ACGME](#) ao Conavírus (COVID-19)
- [Conjunta das Sociedades de Gastroenterologia](#) – Mensagem aos Gastroenterologistas e Prestadores de Cuidados em Gastroenterologia
- Guia da ASGE para retomada da endoscopia gastrointestinal e operações práticas após a pandemia de COVID-19
- Mensagem conjunta das Sociedades de Gastroenterologia sobre [Telemedicina](#)
- Documento do Grupo de Interações Medicamentosas da Universidade de Liverpool sobre [Interações com Terapias para COVID-19](#)

Tabelas

Tabela 1. Métodos Diagnósticos para Detecção de SARS-CoV-2

	Teste (método)	Tempo para o resultado (h)	Sensibilidade	Comentários
Exames laboratoriais de rotina e de imagem	Hemograma completo	<1	NA	Linfopenia frequente à apresentação e indica prognóstico ruim Leucocitose e plaquetopenia indicam prognóstico ruim
	Painel metabólico	<1	NA	Aumento de aminotransferases é comum, mas usualmente 1 a 2 X VSN. Fosfatase alcalina usualmente normal Lesão renal aguda indica prognóstico ruim
	DHL, dímero D, PCR, RNI, CPK, ferritina	<1	NA	Marcadores inflamatórios aumentados estão associados a desfechos negativos
	TC de tórax	<1	80%-90%	Opacidades bilaterais em vidro-fosco (lobos inferiores e periféricas) observadas em >90% dos casos hospitalizados confirmados por RT-PCT Especificidade de apenas 25%
Testes Diagnósticos Comercialmente Disponíveis	Swab nasofaríngeo (RT-PCR)	2-48	40%-80%	Pico 12-14 dias após a infecção; Nasofaríngeo mais sensível que orofaríngeo Necessita de material de transporte congelado se >24 horas Falso negativo comum no início da doença
	Swab nasofaríngeo qualitativo (não-PCR)	<1	80%-90%	Teste qualitativo “point of care” utilizando método de detecção isotérmico Resultados em 15 minutos
	Escarro (RT-PCR)	2-48	60%-80%	Deve ser coletado espontaneamente Não induzir
	Lavado broncoalveolar (RT-PCR)	2-48	95%	Recomendado apenas para pacientes intubados com swab nasofaríngeo negativo
	Sorologia plasmática (IgG, IgM, IgA)	1-2	70%-90%	Marcador de exposição prévia Falsos negativos no início da doença Falsos positivos devido a falta de especificidade para SARS-CoV-2 IgA/IgM positivos após 3-6 dias do início dos sintomas Pode ser útil para profissionais de saúde, contactantes próximos e estudos epidemiológicos
Testes Experimentais	Saliva (RT-PCR)	NA	NA	Parece mais sensível e confiável do que o <i>swab</i> nasofaríngeo de pacientes hospitalizados e profissionais da saúde assintomáticos.
	Swab nasofaríngeo (CRISPR)	1-2	NA	Fita colorimétrica em desenvolvimento
	Sangue (RT-PCR)	24	15%	Pode estar presente em casos graves
	Fezes (RT-PCR)	24	30%	Pode ser detectável durante todas as fases da doença
	Cultura celular	>24 (dias)	NA	Apenas para fins de pesquisa Necessita de laboratório com alto nível de segurança Utilizado para testes de vacina e antivirais

CPK: creatinofosfoquinase; CRISPR: aglomerados de repetições palindrômicas curtas e espaçadas regularmente; DHL: desidrogenase láctica; PCR: proteína C reativa; RNI: razão normalizada internacional; RT-PCT, reação em cadeia da polimerase em tempo real; TC: tomografia computadorizada; VSN: valor superior da normalidade.

Tabela 2. Tratamentos Experimentais para COVID-19

	Agente (Via/mecanismo)	População alvo	Segurança	Estado de aprovação*
Agentes Antivirais	Remdesivir (IV/análogo de nucleotídeo)	Moderado-Grave	Náuseas/vômitos Elevação de ALT grau 1-2 Acúmulo de veículo da droga em lesão renal aguda <i>Exclusões:</i> TFG <30-50 mL/min AST ou ALT >5x LSN	Disponível nos EUA através da liberação do FDA para uso de emergência mas continua em estudo. Aprovado para COVID-19 no Japão.
	Favipiravir (oral/inibidor de RNA polimerase)	Doença precoce a leve		Experimental Aprovado para Influenza na Asia Testado com aerosol de interferon- α por 14 dias Clearance viral aumentado comparado a lopinavir-ritonavir
	Lopinavir-ritonavir (oral/inibidor de protease do HIV)	Moderado/Grave	Substrato de CYP3A4 IDD grave com ICN 13% de descontinuação precoce por efeitos colaterais	Aprovado pelo FDA para HIV Sem aumento de sobrevida em ensaio clínico randomizado vs tratamento padrão por 14 dias Menor tempo de clearance viral quando combinado com ribavirina e interferon-beta-1b em estudo de fase 2, aberto, randomizado ⁸³
	Nitazoxanida (oral/proteínas do hospedeiro)	Moderado-Grave	Semelhante ao placebo em estudos para Influenza	Aprovado pelo FDA para Cryptosporidium/Giardia Atividade in vitro contra coronavírus
	Hidroxicloroquina (oral/proteínas do hospedeiro)	Moderado-Grave	Prolongamento de QTc Náuseas e vômitos <i>Exclusões:</i> QTc >415 ms Cardiomiopatia Deficiência de G6PD	FDA revogou aprovação após determinar ser improvável sua ação contra o COVID 19. Aprovado pelo FDA para lúpus/artrite reumatóide/malária
	Cloroquina (oral/proteínas do hospedeiro)	Moderado-Grave	Prolongamento de QTc Náuseas e vômitos <i>Exclusões:</i> QTc >415 ms Cardiomiopatia Deficiência de G6PD	FDA revogou aprovação após determinar ser improvável sua ação contra o COVID 19. Aprovado pelo FDA para malária Reduziu progressão da doença e duração dos sintomas na China
	Azitromicina (oral/proteínas do hospedeiro)	Moderado-Grave	Substrato de CYP3A4 IDD moderada com ICN Hepatite colestática rara <i>Exclusão:</i> QTc >415 ms	Aprovada pelo FDA para infecções bacterianas Usar combinado com hidroxicloroquina somente em ensaios clínicos devido ao risco de prolongamento do intervalo -QT

	Famotidina (oral ou IV/ inibidor de protease)	Todos	Não significativo	Aprovado pelo FDA para outras indicações. Dados retrospectivos apenas, ECRs em andamento ^{102*}
Agentes Imunomoduladores	Tocilizumabe (IV/antagonista de receptor de IL-6 monoclonal)	Grave (Altos níveis de IL-6)	Aumento de ALT grau 1-2 20%-40% Aumento de ALT grau 3+ 1%-2% Insuficiência hepática aguda <1% Neutropenia 3% Plaquetopenia 2% Infecções oportunistas <i>Exclusões:</i> Neutrófilos <2.000/m ³ Plaquetas <100.000/m ³ ALT >5 xLSN	Aprovado pelo FDA para AR Dose: 8 mg/kg
	Sarilumabe (SC/anticorpo monoclonal)	Grave (Altos níveis de IL-6)	Aumento de ALT grau 1-2 15%-25% Neutropenia 5% Plaquetopenia 1% <i>Exclusões:</i> Neutrófilos <2.000/m ³ Plaquetas <150.000/m ³ ALT >5 xLSN	Aprovado pelo FDA para AR Em teste como formulação IV
	Siltuximabe (IV/ anticorpo monoclonal)	Grave (Altos níveis de IL-6)	Aumento de ALT grau 1-2 Rash 30% Plaquetopenia 9% <i>Exclusões:</i> ALT >5 xLSN	Aprovado pelo FDA para doença de Castleman
	Plasma convalescente (IV/ anticorpos neutralizantes)	Pneumonia grave ou com risco de vida	TRALI potencial/ anafilaxia Monitorização em UTI necessária Necessário rastrear doador para patógenos transmissíveis	Experimental Infusão <i>open label</i> de 400 mL de plasma em 5 pacientes e 200 mL de plasma em 10 pacientes Encontrar doadores com atividade IgG neutralizante não está bem estabelecido Reservada para casos graves/com risco de vida
	Dexametasona (oral ou IV/anti-inflamatório)	Moderado-grave		Aprovado pelo FDA para múltiplas indicações

AR: artrite reumatóide; ECA2: enzima conversora de angiotensina 2; G6PD: glicose-6-fosfato desidrogenase; HIV: vírus da imunodeficiência humana; ICN: inibidor de calcineurina; IDD: interação droga-droga; IV: intravenosa; LSN: limite superior da normalidade SC: subcutâneo; TFG: taxa de filtração glomerular; TRALI, lesão pulmonar aguda relacionada a transfusão; UTI: unidade de terapia intensiva.

* Artigo de pré-impressão que não foi revisado por pares.

Figuras

Figura 1. Abordagem do Paciente com COVID-19 e Enzimas Hepáticas Aumentadas

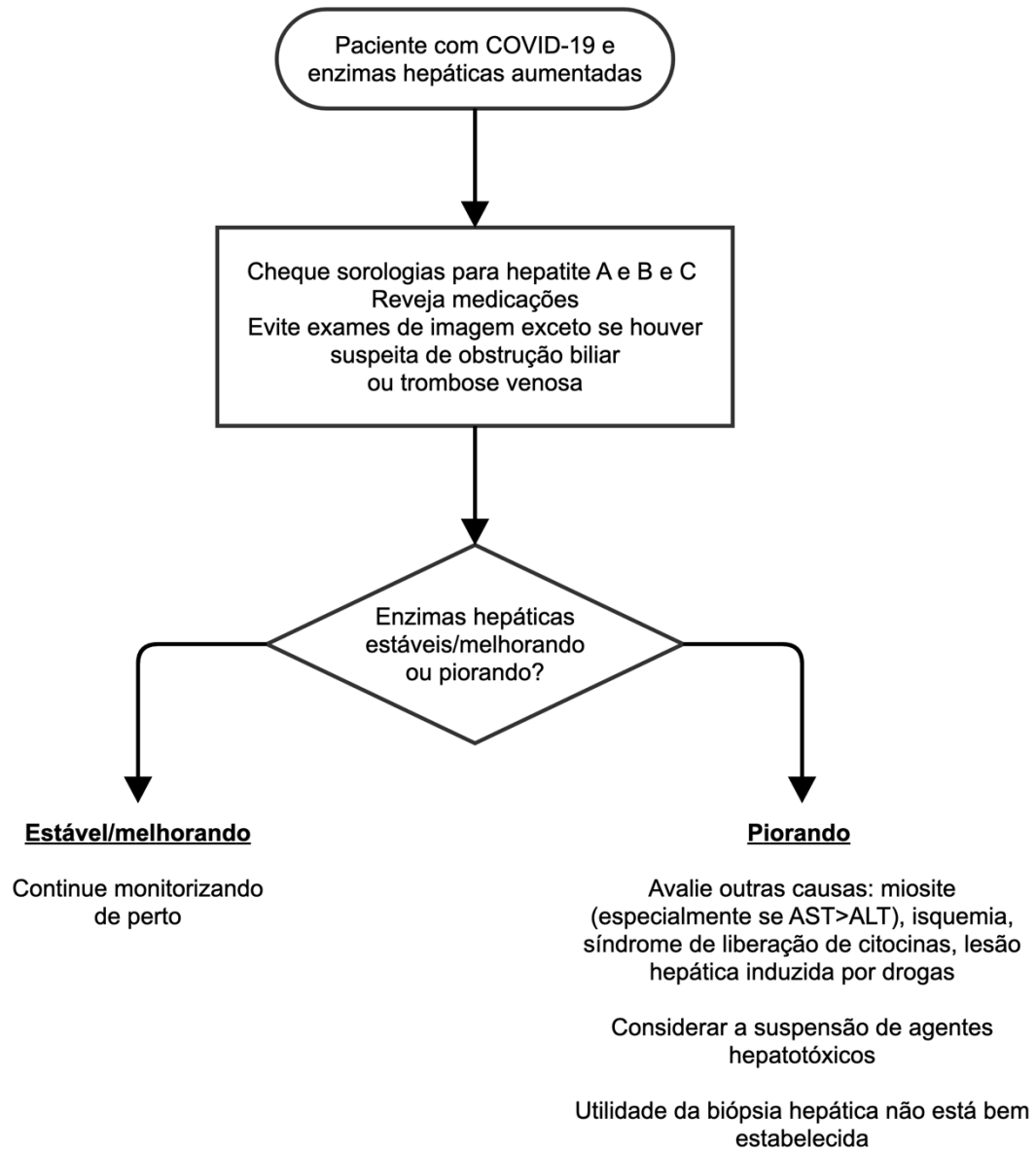
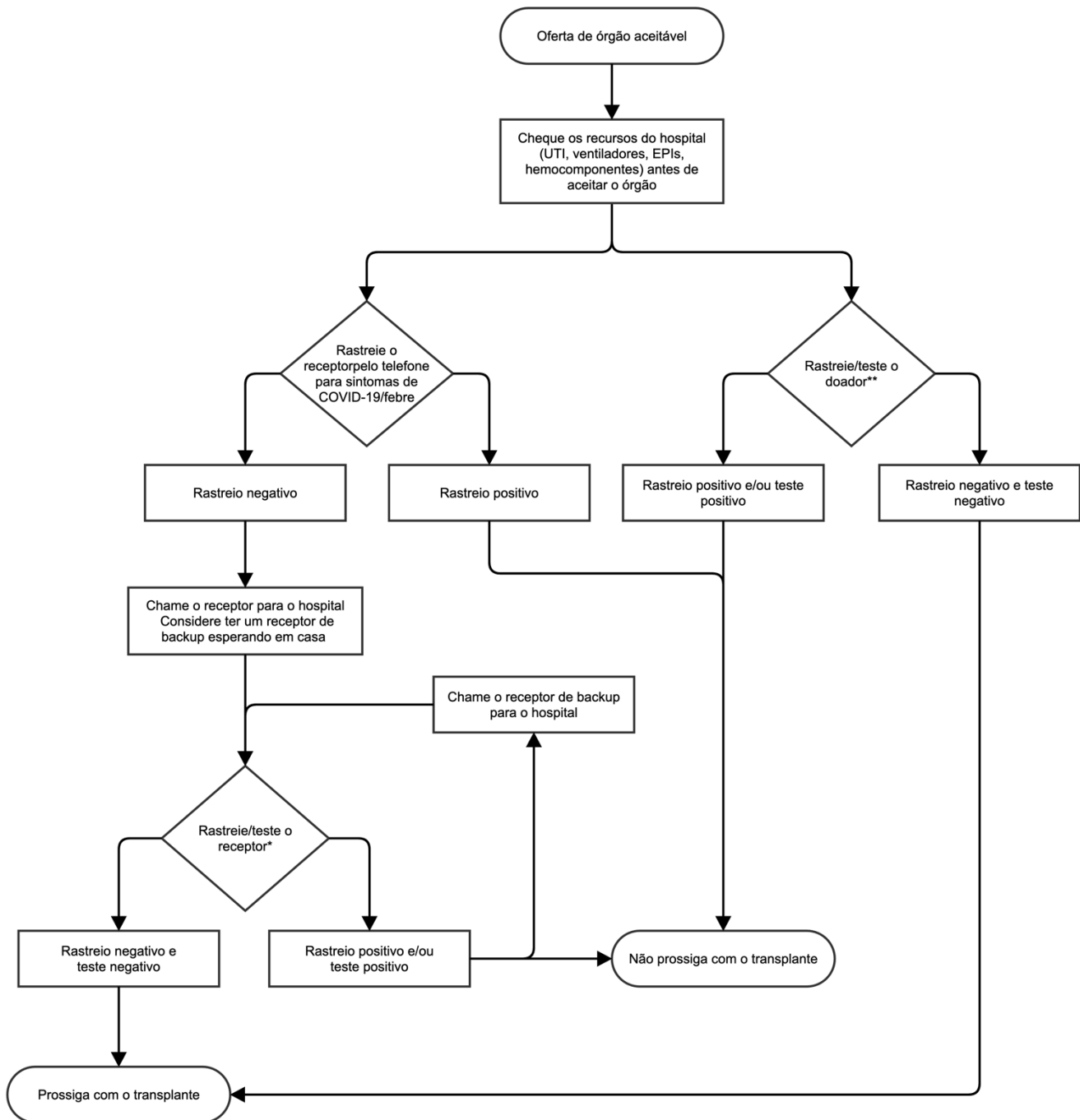


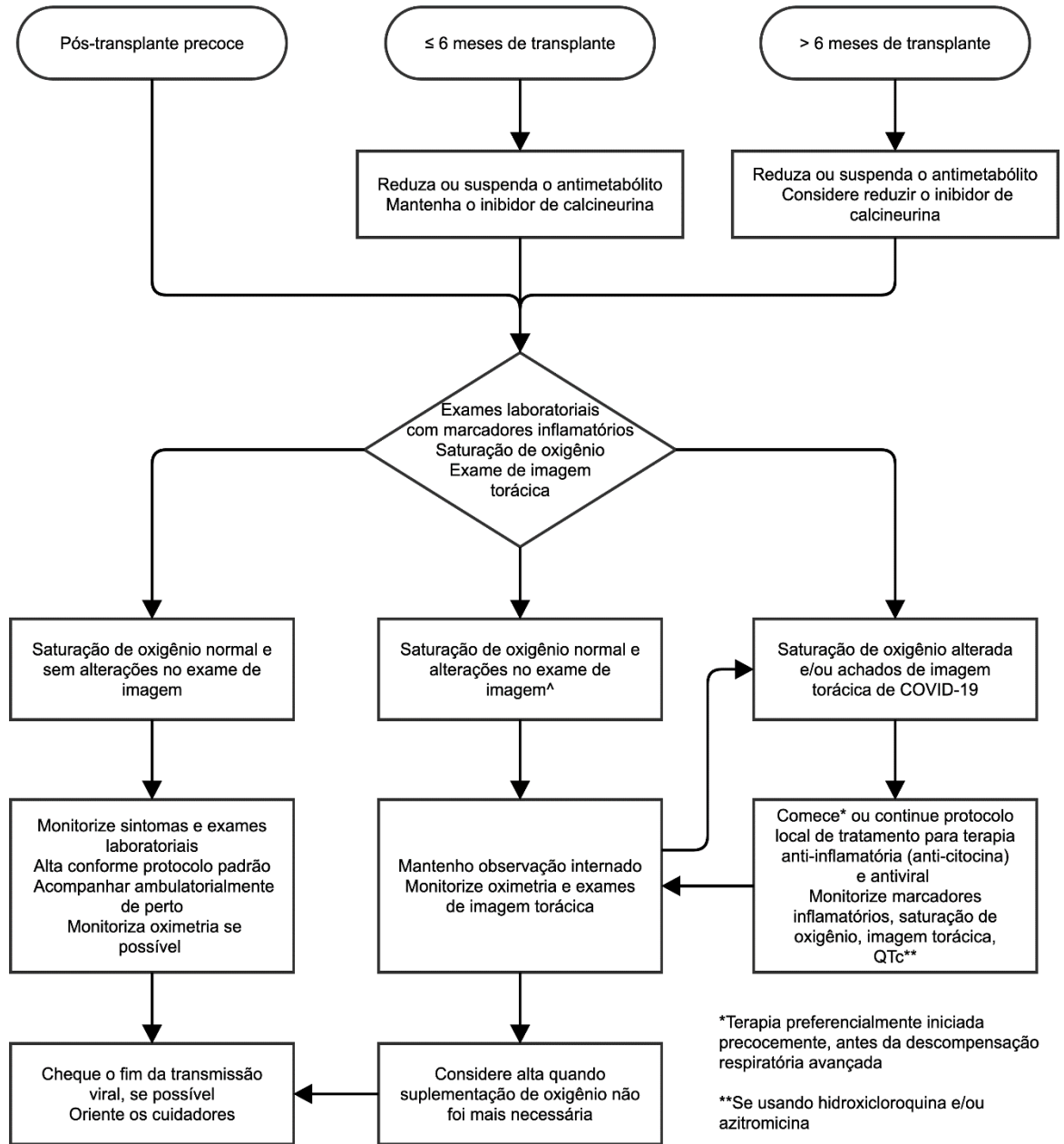
Figura 2. Abordagem para Oferta de Órgão para Transplante Hepático



*Rastreio do receptor: Rastreie o receptor na chegada para sintomas de COVID-19/febre
Teste o receptor para SARS-CoV-2, se disponível

**Rastreio do doador: Rastreie o doador para história de possível exposição a COVID-19 ou sintomas clínicos, febre ou imagem torácica compatível com COVID-19
Teste o doador para SARS-CoV-2, se disponível

Figura 3. Abordagem para o Transplantado Hepático com COVID-19



*Terapia preferencialmente iniciada precocemente, antes da descompensação respiratória avançada

**Se usando hidroxicloroquina e/ou azitromicina

^Alterações de imagem podem não ser de COVID-19; outras infecções ou sequelas de disfunção orgânica devem ser consideradas e manejadas independentemente do tratamento relacionado à COVID-19

References

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 April 30;382:1708–1720.
2. Chopra V, Toner E, Waldhorn R, Washer L. How should U.S. hospitals prepare for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Ann Intern Med* 2020 May 5;172:621–622.
3. Tapper EB, Asrani SK. COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J Hepatol* 2020 April 13. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.005. [Epub ahead of print]
4. Wong LE, Hawkins JE, Langness S, Murrell KL, Iris P, Sammann A. Where are all the patients? Addressing COVID-19 fear to encourage sick patients to seek emergency care. *NEJM Catalyst* 2020 May 14. doi: 10.1056/CAT.20.0193. [Epub ahead of print]
5. Williamson E, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *MedRxiv* 2020 May 7. doi: 10.1101/2020.05.06.20092999. [Preprint article that has not been peer-reviewed]
6. Gerussi A, Rigamonti C, Elia C, Cazzagon N, Floreani A, Pozzi R, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in autoimmune hepatitis: a lesson from immunosuppressed patients. *Hepatology Communications* 2020 June 9. doi: 10.1002/hep4.1557. [Epub ahead of print]
7. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020 May;158:1831-1833.e3.
8. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 May 1;5:P434-435.
9. Chen C, Gao G, Xu Y, Pu L, Wang Q, Wang L, et al. SARS-CoV-2-positive sputum and feces after conversion of pharyngeal samples in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020 March 30. doi: 10.7326/M20-0991. [Epub ahead of print]
10. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020 April 3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065. [Epub ahead of print]
11. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: What next? *Lancet* 2020 April 11;395:P1225-1228.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Characteristics of Health Care Personnel with COVID-19 — United States, February 12–April 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020 April 17;69:477–481.
13. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* 2020 May;581:215–220.
14. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003 November 27;426:450–454.
15. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv* 2020 February 4. doi: 10.1101/2020.02.03.931766. [Preprint article that has not been peer-reviewed]

16. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020 15;395:507–513.
17. Fan Z, Chen L, Li J, Xin C, Yang J, Tian C, et al. Clinical features of COVID-19-related liver functional abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 June;18:1561–1566.
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 February 15;395:497–506.
19. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020 May;40:998–1004.
20. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 May 1;5:428–430.
21. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020 April 22;323:2052–2059.
22. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, et al. Acute liver injury in COVID-19: Prevalence and association with clinical outcomes in a large US cohort. *Hepatology* 2020 May 30. doi: 10.1002/hep.31404. [Epub ahead of print]
23. Ferm S, Fisher C, Pakala T, Tong M, Shah D, Schwarzbaum D, et al. Analysis of gastrointestinal and hepatic manifestations of SARS-CoV-2 infection in 892 patients in Queens, NY. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 June 1. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.049. [Epub ahead of print]
24. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoV-2 infection in the United States: a multicenter cohort study. *Gastroenterology* 2020 April 22. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.045. [Epub ahead of print]
25. Lei F, Liu Y-M, Zhou F, Qin J-J, Zhang P, Zhu L, et al. Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. *Hepatology* 2020 May 2. doi: 10.1002/hep.31301. [Epub ahead of print]
26. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 presenting as acute hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2020 June;115:941–942.
27. Liu W, Tao Z-W, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, Ling Z, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J* 2020 May 5;133:1032–1038.
28. 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 April 24. doi: 10.1111/ajt.15941. [Epub ahead of print]
29. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, Triolo M, Pugliese N, Del Poggio P, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol* 2020 June 8. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.001. [Epub ahead of print]
30. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020 April 23;382:1663–1665.

31. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020 June;26:832–834.
32. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020 April;8:420–422.
33. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020 May 8;49:411–417.
34. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, Alessio MG, Gianatti A, Licini L, et al. Liver and COVID 19 infection: a very preliminary lesson learnt from histological post-mortem findings in 48 patients. Preprints 2020 April 24. doi: 10.20944/preprints202004.0438.v1. [Preprint article that has not been peer-reviewed]
35. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020 May;158:1518–1519.
36. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 May 27. doi: 10.1056/NEJMoa2015301. [Epub ahead of print]
37. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020 April 15. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031. [Epub ahead of print]
38. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak A, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020 May 5. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001. [Epub ahead of print]
39. Ji D, Qin E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study. *J Hepatol* 2020 April 8. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044. [Epub ahead of print]
40. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Groups at higher risk for severe illness. Published February 11, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>. Accessed June 2020.
41. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020 February 19. doi: 10.1148/radiol.2020200432. [Epub ahead of print]
42. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020 March 14. doi: 10.2214/AJR.20.23034. [Epub ahead of print]
43. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology* 2020 February 26. doi: 10.1148/radiol.2020200642. [Epub ahead of print]
44. American College of Radiology. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection. Published March 22, 2020. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>. Accessed June 2020.
45. Loeffelholz MJ, Tang Y-W. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections — the state of the art. *Emerging Microbes & Infections* 2020 December;9:747–756.

46. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020 March 11;323:1843–1844.
47. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva is more sensitive for SARS-CoV-2 detection in COVID-19 patients than nasopharyngeal swabs. *MedRxiv* 2020 April 22. doi: 10.1101/2020.04.16.20067835. [Preprint article that has not been peer-reviewed]
48. US Food and Drug Administration. Qualitative detection of nucleic acid from the SARS-CoV-2 virus in direct nasal, nasopharyngeal or throat swabs and nasal, nasopharyngeal or throat swabs eluted in viral transport media from individuals who are suspected of COVID-19 by their healthcare provider. Published March 27, 2020. <https://www.fda.gov/media/136522/download>. Accessed June 2020.
49. Walker M. First antibody test for COVID-19 gets FDA authorization - Emergency use OK'd to diagnose infection. Published April 2, 2020. <https://www.medpagetoday.com/infectiousdisease/covid19/85772>. Accessed June 2020.
50. Food and Drug Administration Office of the Commissioner. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes first antigen test to help in the rapid detection of the virus that causes COVID-19 in patients. Published May 12, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-antigen-test-help-rapid-detection-virus-causes>. Accessed June 2020.
51. Infectious Diseases Society of America. IDSA COVID-19 antibody testing primer. Published April 22, 2020. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19/idsa-covid-19-antibody-testing-primer.pdf>. Accessed June 2020.
52. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science* 2020 May 20. doi: 10.1126/science.abc4776. [Epub ahead of print]
53. Gong J, Dong H, Xia Q, Huang Z, Wang D, Zhao Y, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. *MedRxiv* 2020 February 27. doi: 10.1101/2020.02.25.20025643. [Preprint article that has not been peer-reviewed]
54. Centers for Disease Control and Prevention. Ten clinical tips on COVID-19 for healthcare providers involved in patient care. Published April 30, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-tips-for-healthcare-providers.html>. Accessed June 2020.
55. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* 2020 February 21;323:1406–1407.
56. Centers for Disease Control and Prevention. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12–March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020 April 3;69:382–386.
57. Singh S, Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in United States: a multi-center research network study. *Gastroenterology* 2020 May 3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.064. [Epub ahead of print]
58. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol* 2020 March;21:335–337.

59. Rich NE, John BV, Parikh ND, Rowe I, Mehta N, Khatri G, et al. Hepatocellular carcinoma demonstrates heterogeneous growth patterns in a multi-center cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology* 2020 February 4. doi: 10.1002/hep.31159. [Epub ahead of print]
60. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *International Forum of Allergy & Rhinology* 2020 April 12. doi: 10.1002/alr.22579. [Epub ahead of print]
61. Moon AM, Webb GJ, Aloman C, Armstrong MJ, Cargill T, Dhanasekaran R, et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: preliminary results from an international registry. *J Hepatol* 2020 May 20. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.013. [Epub ahead of print]
62. Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Biggins SW, Kamath PS, Wong F, McGeorge S, et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared to cirrhosis alone and COVID-19 alone: a multi-center matched cohort. *Gut* 2020 June. doi: pending. [Epub ahead of print]
63. Boyarsky BJ, Chiang TP-Y, Werbel WA, Durand CM, Avery RK, Getsin SN, et al. Early impact of COVID-19 on transplant center practices and policies in the United States. *Am J Transplant* 2020 April 13. doi: 10.1111/ajt.15915. [Epub ahead of print]
64. Agopian V, Verna E, Goldberg D. Changes in liver transplant center practice in response to COVID-19: unmasking dramatic center-level variability. *Liver Transpl* 2020 May 5. doi: 10.1002/lt.25789. [Epub ahead of print]
65. American Society of Transplantation. 2019-nCoV (Coronavirus): FAQs for organ donation and transplantation. Published March 20, 2020. <https://www.myast.org/sites/default/files/COVID19%20FAQ%20Tx%20Centers%2003.20.2020-FINAL.pdf>. Accessed June 2020.
66. Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 June 1;5:P532-533.
67. Webb GJ, Moon AM, Barnes E, Barritt AS, Marjot T. Determining risk factors for mortality in liver transplant patients with COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 April 24. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30125-4. [Epub ahead of print]
68. Belli LS, Duvoux C, Karam V, Adam R, Cuervas-Mons V, Pasulo L, et al. COVID-19 in liver transplant recipients: preliminary data from the ELITA/ELTR registry. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 June 4. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30183-7. [Epub ahead of print]
69. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance. Published May 27, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed June 2020.
70. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Published May 12, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. Accessed June 2020.
71. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *MedRxiv* 2020 June 22. doi: 10.1101/2020.06.22.20137273. [Preprint article that has not been peer-reviewed]

72. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017 June 28;9:eaal3653.
73. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020 March;30:269–271.
74. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:149–150.
75. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. [Epub ahead of print]
76. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *The Lancet* 2020 May 16;395:P1569-1578.
77. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020 April 27. doi: 10.1093/cid/ciaa478. [Epub ahead of print]
78. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020 March 9. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]
79. US Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine. Published June 16, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>. Accessed June 2020.
80. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020 March 27;323:1582–1589.
81. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020 April 28;117:9490–9496.
82. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 May 7;382:1787–1799.
83. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet* 2020 May 8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4. [Epub ahead of print]
84. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020 April;8:e21.
85. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005 August;11:875–879.
86. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 April 23;382:1653–1659.

87. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA* 2020 June 19. doi: 10.1001/jama.2020.11301. [Epub ahead of print]
88. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020 March 5;382:929–936.
89. To KK-W, Tsang OT-Y, Chik-Yan Yip C, Chan K-H, Wu T-C, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* 2020 February 12. doi: 10.1093/cid/ciaa149. [Epub ahead of print]
90. Hennessy B, Vicari J, Bernstein B, Chapman F, Khaykis I, Littenberg G, et al. Guidance for resuming GI endoscopy and practice operations after the COVID-19 pandemic. *Gastrointest Endosc* 2020 May 6. doi: 10.1016/j.gie.2020.05.006. [Epub ahead of print]
91. Soetikno R, Teoh AYB, Kaltenbach T, Lau JYW, Asokkumar R, Cabral-Prodigalidad P, et al. Considerations in performing endoscopy during the COVID-19 pandemic. *Gastrointest Endosc* 2020 March 27. doi: 10.1016/j.gie.2020.03.3758. [Epub ahead of print]
92. Sultan S, Lim J, Altayar O, Davitkov P, Feuerstein J, Siddique S, et al. AGA Institute rapid recommendations for gastrointestinal procedures during the COVID-19 pandemic. *Gastroenterology* 2020 March 31. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.072. [Epub ahead of print]
93. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera V, Morwitzer MJ, Creager H, Santarpia GW, et al. Transmission potential of SARS-CoV-2 in viral shedding observed at the University of Nebraska Medical Center. *MedRxiv* 2020 March 26. doi: 10.1101/2020.03.23.20039446. [Preprint article that has not been peer-reviewed]
94. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan K-H, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nature Medicine* 2020 May;26:676–680.
95. Terry K. Telehealth seen as a key tool to help fight COVID-19. *The Hospitalist*. Published March 6, 2020. <https://www.the-hospitalist.org/hospitalist/article/218574/coronavirus-updates/telehealth-seen-key-tool-help-fight-covid-19>. Accessed June 2020.
96. Keesara S, Jonas A, Schulman K. Covid-19 and health care’s digital revolution. *N Engl J Med* 2020 June 4;382:e82.
97. Serper M, Cubell AW, Deleener ME, Casher TK, Rosenberg DJ, Whitebloom D, et al. Telemedicine in liver disease and beyond: can the COVID-19 crisis lead to action? *Hepatology* 2020 April. doi: 10.1002/hep.31276. [Epub ahead of print]
98. Fix OK, Serper M. Telemedicine and telehepatology during the COVID-19 pandemic. *Clinical Liver Disease* 2020;15:187–190.
99. Lowey NM. H.R.6074 - 116th Congress (2019-2020): Coronavirus Preparedness and Response Supplemental Appropriations Act. Published March 6, 2020. <https://www.congress.gov/bill/116th-congress/house-bill/6074>. Accessed June 2020.
100. Nouri S, Khoong EC, Lyles CR, Karliner L. Addressing equity in telemedicine for chronic disease management during the COVID-19 pandemic. *NEJM Catalyst* 2020 May 4. doi: 10.1056/CAT.20.0123. [Preprint article that has not been peer-reviewed]
101. American College of Surgeons. Local resumption of elective surgery guidance. Published April 17, 2020. <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/resuming-elective-surgery>. Accessed June 2020.

102. Freedberg DE, Conigliaro J, Sobieszczyk ME, Markowitz DD, Gupta A, O'Donnell MR, et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective cohort study. MedRxiv 2020 May 19. doi: 10.1101/2020.05.01.20086694. [Preprint article that has not been peer-reviewed]

Informações Sobre Tradução

Traduzido e revisado por pares:

Claudia Alves Couto, MD, PhD, Associate Professor, Alpha Institute of Gastroenterology, Federal University of Minas Gerais, School of Medicine, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil (Member AASLD)

Guilherme Grossi Lopes Cançado, MD, MSc, Alpha Institute of Gastroenterology, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil; Chief, Division of Gastroenterology and Hepatology, Hospital da Polícia Militar de Minas Gerais, Minas Gerais, Brazil (Member AASLD)

Mário Guimarães Pessoa, MD, PhD, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of São Paulo School of Medicine (Member AASLD)

Rafael Oliveira Ximenes, MD, PhD, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of São Paulo School of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Federal University of Goiás (Member AASLD)