

Lançado em: 09 de novembro 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 ELEVÇÃO DE ENZIMAS HEPÁTICAS.....	3
DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2.....	4
PACIENTES AMBULATORIAIS ESTÁVEIS COM DOENÇA HEPÁTICA E /OU CARCINOMA HEPATOCELULAR	6
PACIENTES COM CIRROSE DESCOMPENSADA, EM AVALIAÇÃO PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO E EM LISTA DE TRANSPLANTE.....	8
TRANSPLANTE HEPÁTICO, UTILIZAÇÃO DE RECURSOS E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	10
DESAFIOS NO TRANSPLANTE HEPÁTICO DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19.....	12
PACIENTES NO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO E MANEJO DE PACIENTES EM USO DE IMUNOSSUPRESSORES.....	12
PACIENTES INTERNADOS	15
MANEJO DE MEDICAÇÕES DE PACIENTES COM COVID-19 E POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	16
PROCEDIMENTOS.....	20
PESQUISA.....	20
RESIDENTES/PÓS-GRADUANDOS.....	21
TELEMEDICINA	22
REABERTURA E RETORNO AO ESTADO PRÉ-PANDEMIA	23
SUBCOMITÊ DE SUPERVISÃO CLÍNICA DA COVID-19 DA AASLD	24
MEMBROS DO GRUPO DE TRABALHO DE COVID-19 DA AASLD QUE CONTRIBUÍRAM PARA O DESENVOLVIMENTO DO PRESENTE DOCUMENTO	24
REGISTROS DE COVID-19 EM DOENÇAS HEPÁTICAS E TRANSPLANTES.....	25
RECURSOS ÚTEIS	25
TABELAS	26
TABELA 1. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS PARA DETECÇÃO DE SARS-CoV-2	26
TABELA 2. TRATAMENTOS EXPERIMENTAIS PARA COVID-19.....	27

FIGURAS	29
FIGURA 1. ABORDAGEM DO PACIENTE COM COVID-19 E ENZIMAS HEPÁTICAS AUMENTADAS	29
FIGURA 2. ABORDAGEM PARA OFERTA DE ÓRGÃO PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO	30
FIGURA 3. ABORDAGEM PARA O TRANSPLANTADO HEPÁTICO COM COVID-19	31
REFERENCIAS	32
INFORMAÇÕES SOBRE TRADUÇÃO.....	39

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 impactando em todos os aspectos de nossas vidas e nos cuidados à saúde em todo o mundo em 2020 e no futuro próximo. Pacientes com doenças hepáticas crônicas, incluindo cirrose, podem apresentar risco aumentado de mortalidade por COVID-19, mas fatores de risco responsáveis por esta pior evolução em doenças hepáticas específicas, como hepatite autoimune (HAI) e câncer de fígado, ou em transplantados hepáticos, não estão claramente definidos. 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. A primeira versão deste documento foi publicada online em 23 de março de 2020 e a versão impressa no *Hepatology* de 16 de abril de 2020. Este documento online tem sido atualizado regularmente para incorporar as últimas informações relevantes para os hepatologistas. 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.

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 MERSa 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.^{1,2}
- A ECA2 está presente nas células epiteliais biliares e hepáticas; portanto, o fígado é um alvo potencial para infecção.³
 - Partículas do coronavírus foram identificadas no citoplasma de hepatócitos associado a alterações histológicas típicas de infecção viral.⁴
- A incidência de elevação de enzimas hepáticas em pacientes hospitalizados com COVID-19 varia de 14% a 83%.⁵⁻¹⁴
 - Principalmente AST e ALT elevadas 1-2 vezes o limite superior do normal (LSN) e bilirrubina total discretamente elevada no início do processo da doença.^{11-13, 15}
 - Lesão hepática ocorre mais comumente em casos graves de COVID-19 do que em casos leves.^{10, 12, 16}
 - Casos raros de hepatite aguda grave foram descritos em pacientes com COVID-19.^{6, 11, 12, 17}
 - Preditores de picos de ALT >5x LSN incluem idade, sexo masculino, IMC, diabetes, medicações (lopinavir/ritonavir, hidroxiquina, remdesivir, tocilizumab), e marcadores inflamatórios (IL-6, ferritina).^{12, 14}
 - A lesão hepática em casos leves de COVID-19 é geralmente transitória e não requer tratamento específico além dos cuidados de suporte.¹⁰
- A albumina sérica baixa na admissão hospitalar é um marcador da gravidade da COVID-19.^{9-12, 18-20}
- AST é usualmente maior do que ALT e associada à COVID-19 grave e mortalidade, o que poderia refletir injúria não hepática.^{8, 12, 13, 16}
- 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).^{21, 22}
- A COVID-19 está associada a uma síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) com características que se sobrepõem às da doença de Kawasaki e positividade de anticorpos para COVID-19, sugerindo uma entidade pós-infecciosa.²³
- 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 a esteatose macrovesicular, hepatite aguda leve (necroinflamação lobular) e inflamação portal leve. Adicionalmente, o RNA do SARS-CoV-2 foi detectado por PCR em 55% dos espécimes de fígado avaliados.²⁶
- 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.^{7, 27}
- Os agentes terapêuticos usados para manejar COVID-19 sintomática podem ser hepatotóxicos mas isso raramente leva a necessidade de descontinuação do tratamento.¹⁰ Dentre eles, inclui-se remdesivir e tocilizumab.²⁸⁻³¹
- Não se sabe ainda se a infecção por SARS-CoV-2 exacerba a colestase naqueles com doença hepática colestática, como colangite biliar primária ou colangite esclerosante primária ou com cirrose subjacente.¹⁰

- 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.^{32,33}
 - 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.^{34,35}
- 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 citocinas, isquemia / hipotensão; e/ou lesão hepática induzida por drogas.^{10, 24}
- É apresentada uma abordagem para avaliar o paciente com COVID-19 e enzimas hepáticas elevadas na **Figura 1**.

Recomendações

- 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.¹⁴
- Para limitar exposição desnecessária de pacientes ao 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/porta.
- 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 *offlabel* para COVID-19, 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.²¹
- 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

- 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.³⁶
 - 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.³⁷⁻³⁹
- 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). (Tabela 1).⁴⁰
- 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.⁴¹
- Em 15 de Agosto de 2020, o FDA autorizou o uso emergencial de teste rápido em saliva para a detecção do SARS-CoV-2.
 - A sensibilidade do teste em saliva em 70 pacientes com COVID-19 foi semelhante ao teste por swab nasal (81% vs 71%).⁴²
- 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.⁴³
- 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.⁴⁰
- Os testes sorológicos (anticorpos e [antígenos](#)) prometem ser meios não invasivos, rápidos e convenientes de testar a infecção por SARS-CoV-2 atual ou passada.^{44,45}
 - 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.⁴⁵
 - 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).⁴⁰
 - 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.⁴⁶
 - Reinfecção por uma cepa filogeneticamente distinta de SARS-CoV-2 já foi demonstrada em humanos, sugerindo que o SARS-CoV-2 pode continuar circulando apesar da imunidade de rebanho causada pela infecção.⁴⁷
 - 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.⁴⁶

Recomendações

- 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.
- Os *swabs* orofaríngeos *point-of-care* ou testes em saliva também podem ser usados para rastrear e diagnosticar COVID-19.
- 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.^{39,48}
- 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

- Adultos e crianças assintomáticos (que tem menor probabilidade de adoecer) com infecção por SARS-CoV-2 podem contribuir para a disseminação do vírus.^{21,49}
- 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.⁵⁰ Dentre esses pacientes com comorbidades, apenas 41 pacientes (0,6%) apresentavam doença hepática crônica, incluindo 7 que necessitaram de admissão na UTI.⁵⁰
 - 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 (>100.000 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).⁵¹
- 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-19.⁵²
 - 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 está claro se a associação de doença hepática gordurosa não alcoólica e desfechos negativos na COVID-19 é relacionada a comorbidades associadas à síndrome metabólica, inflamação crônica, fibrose ou uma combinação de fatores.⁵³
- Apesar da possibilidade teórica de que algumas drogas antivirais para hepatite B e C (ex.: velpatasvir, ledipasvir, tenofovir) podem ter efeito antiviral contra o SARS-CoV-2, os dados são insuficientes para concluir se estas drogas são clinicamente efetivas contra o SARS-CoV-2.⁵⁴
- 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-2.¹⁰
- 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.⁵⁵
- Aqueles que foram submetidos a quimioterapia recente tiveram um risco ainda maior de COVID-19, mas esta série também incluiu aqueles sem quimioterapia recente.⁵⁵
- O tempo médio lento de duplicação do CHC suporta uma justificativa para um pequeno atraso no rastreamento se necessário em regiões com alta prevalência de SARS-CoV-2.⁵⁶

Recomendações

- Considere limitar visitas ambulatoriais apenas a pacientes que devem ser vistos pessoalmente quando a COVID-19 for prevalente na população, de acordo com recomendações locais. (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,^{15,57} contato com pacientes infectados por COVID-19, histórico de viagens domésticas ou internacionais recentes) antes da entrada na clínica (por exemplo, telefonema 24 horas antes da visita agendada) e novamente no momento do registro 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 radiológico 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 radiológica com o paciente e documentar a discussão.
 - Esses pacientes devem ser priorizados para exames de imagem.
 - Evite a vigilância de CHC em pacientes com COVID-19 até resolução da infecção.
- 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

- A mortalidade relacionada à COVID-19 parece ser maior em pacientes com doença hepática mais avançada.^{20,51}
- Dados 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%.⁵⁸
 - 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.²⁰
 - 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%).
- Em um estudo multicêntrico de pacientes internados com cirrose + COVID-19 comparados com pacientes pareados por idade/sexo com COVID-19 isolada e cirrose isolada, pacientes com cirrose e COVID-19 tiveram maior risco de morte comparado a pacientes com COVID-19 isolada, mas não significativamente maior que o risco de morte pela cirrose isolada sem COVID-19.⁵⁹
 - Pacientes com cirrose + COVID-19 tiveram sintomas respiratórios, achados torácicos, taxa de transferência para unidade de terapia intensiva e ventilação equivalentes comparados com pacientes com COVID-19 isolada.
 - Pacientes com cirrose + COVID-19 tiveram menor probabilidade de se apresentar com sintomas gastrointestinais, enquanto pacientes com cirrose isolada tiveram maior probabilidade de desenvolver descompensações associadas à cirrose.
 - O único preditor significativo de mortalidade foi o Índice de Comorbidades de Charlson.
- 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.
- A COVID_19 têm causado um impacto significativo na lista de espera para transplante e nos padrões de prática dos centros de transplante.⁶⁰
- 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

- 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.
- Realize educação em transplante do paciente e assistência social, consultas nutricionais e financeiras 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.
- 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 imagens 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 com sintomas de COVID-19.
- Teste pacientes com descompensação hepática nova de início recente para SARS-CoV-2.

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 políticas locais](#) estão evoluindo.
 - Apesar de uma diminuição inicial nos transplantes hepáticos no começo da pandemia da COVID-19, particularmente em transplantes hepáticos de doador vivo, o volume de transplante hepático nos Estados Unidos desde então se recuperou para os níveis de 2019.
- Todas as Organizações de Aquisição de Órgãos estão testando doadores para o RNA SARS-CoV-2 usando swabnasofaríngeo, lavado broncoalveolar ou ambos, e aqueles que apresentam resultados positivos são clinicamente ineligíveis 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 habitualmente não é recomendado até pelo menos 14 dias após a recuperação clínica.
 - Dados limitados sugerem que há um aumento significativo na morbidade pós-operatória e mortalidade associada à infecção pelo SARS-CoV-2, e para cirurgias de emergência em particular.
 - Os riscos do transplante hepático de emergência para pacientes com insuficiência hepática aguda que testam positivo para SARS-CoV-2 não são conhecidos.
- O *Scientific Registry of Transplant Recipients* (SRTR) vai modificar os parâmetros de avaliação dos programas de transplante e organizações de captação de órgãos (OPOs) e [recomendou](#) retirar todas as informações de pacientes e doadores dos parâmetros de avaliação após a declaração de emergência nacional em 13 de março de 2020.

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, salas de cirurgia, ventiladores, equipamentos de hemodiálise, 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).⁶¹
 - 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.
- 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.
- Considerem manter receptores alternativos de transplante em casa ou fora do centro de transplante.
- Idealmente, o transplante em pacientes SARS-CoV-2 positivos deve ser postergado pelo menos 14 a 21 dias após a resolução dos sintomas e 1 ou 2 testes diagnósticos negativos para SARS-CoV-2.
 - A decisão de prosseguir com o transplante em um candidato SARS-CoV-2 positivo deve ser individualizada baseada em vários fatores, incluindo a urgência do transplante, a presença de sintomas respiratórios e o risco de expor a equipe de transplante ao 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.^{22,62} Por outro lado, pacientes imunossuprimidos têm títulos virais mais altos e podem ser mais infectantes do que indivíduos imunocompetentes.⁶¹
- 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.
- Esses problemas éticos 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.⁶³

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.^{8,22,64}
- A imunossupressão pós-transplante não foi um fator de risco para mortalidade associado à SARS (2002-2003) ou MERS (2012-presente).²²
- Diversos estudos demonstraram benefício de mortalidade com uso de corticoesteróides para tratamento de pacientes críticos com COVID-19.^{65,66}
- A imunossupressão pode prolongar a dispersão viral em pacientes pós-transplante com COVID-19.⁶¹
- 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.⁶²
 - 4 pacientes tinham cirrose, sendo um descompensado. Esse foi o único a falecer.

- 2 pacientes estavam em alta dose de corticosteróide 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.¹⁹
 - 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-19.⁶⁴
 - 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.
- Um estudo prospectivo com 111 receptores de transplante hepático com COVID-19, conduzido na Espanha, demonstrou aumento do risco de SARS-CoV-2 (quase o dobro da taxa na população geral pareada por idade e gênero), mas menores taxas de mortalidade comparada a população geral pareada.⁶⁷
 - Imunossupressão basal contendo micofenolato, particularmente doses > 1000mg/dia, foi um fator independente para COVID-19 grave (RR 3,94, IC 95% 1,59-9,74, P=.003).
- 151 receptores de transplante hepático foram descritos em análise de 2 registros internacionais de COVID-19 combinados ([COVID-Hep](#) e [Secure-Cirrhosis](#)).⁶⁸
 - 124 (82%) foram hospitalizados, 47 (31%) necessitaram de terapia intensiva e 28 (19%) faleceram.
 - Em análise de pareamento por escore de propensão comparando receptores de transplante hepático e não receptores (ajustado por idade, sexo, creatinina, obesidade, hipertensão, diabetes e etnia), o status do transplante hepático não aumentou significativamente o risco de morte em pacientes com infecção por SARS-CoV-2.

- Em análise por regressão logística multivariada, idade, creatinina e neoplasia não-hepática foram significativamente associados com risco de morte entre receptores de transplante hepático.
- Dados reportados dos primeiros 103 pacientes do registro europeu (ELITA/ELTR) de receptores de transplante hepático com COVID-19.⁶⁹
 - 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).
- Dados do consórcio americano multicêntrico COLD com 112 receptores de transplante hepático também foram recentemente divulgados.⁷⁰
 - De maneira geral, 25 (22,3%) faleceram, 81 (72,3%) foram hospitalizados e 30 (26,8%) necessitaram de suporte em terapia intensiva.
 - Em análise multivariada, os preditores mais fortes de morte foram presença de diabetes e presença de injúria hepática aguda.
 - O risco de morte não foi maior entre receptores de transplante hepático comparado a controles com doença hepática crônica.
- A terapêutica anti-IL-6 não demonstrou aumentar o risco de rejeição celular aguda.
- Reduzir a dose ou interromper imunossupressores pode causar uma reativação em pacientes com HAI ou precipitar rejeição celular aguda em receptores de transplante hepático.⁶²
 - A [diretriz de tratamento de COVID-19 do NIH](#) recomenda não descontinuar terapia com corticoesteróide oral em pacientes que faziam uso por outro motivo antes do diagnóstico de COVID-19.⁷¹

Recomendações

- No pós-transplante de pacientes *sem* COVID-19:
 - Não faça ajustes antecipados nos medicamentos ou doses de imunossupressores.
 - 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-19.⁶¹
 - Minimize 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 imunossupressores 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](#).
- 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-19.⁷²
- 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-se parar 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.
- Limite o número de membros da equipe que entram no quarto de um paciente para exames e encontros. 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.
- Desestime 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.
- Dependendo da prevalência de COVID-19, considere continuar a limitar 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.
- 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.
- 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 ser 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

- Remdesivir é, atualmente, a única terapia [aprovada pelo FDA](#) para tratamento da COVID-19.
- O remdesivir é um análogo de nucleotídeo com atividade demonstrada contra SARS-CoV-2 em linhagens celulares humanas.⁷³
 - O FDA aprovou o remdesivir em 22 de outubro de 2020 para uso adulto e pediátrico em pacientes maiores de 12 anos e mais de 40Kg com COVID-19 com necessidade de hospitalização.
 - Uma autorização para uso emergencial em pacientes pediátricos selecionados com menos de 12 anos e 40Kg, hospitalizados, está vigente.
 - Pacientes devem receber 200 mg EV no dia 1 seguido de 100 mg/dia por até 5 dias consecutivos.
 - Pacientes intubados ou em uso de ECMO podem ser tratados por até 10 dias.
 - Bioquímica hepática deve ser checada antes de iniciar remdesivir e durante o tratamento.
 - Clínicos devem considerar interromper remdesivir se ALT >10x o LSN.
 - Remdesivir deve ser descontinuado em pacientes com aumento de ALT e sinais ou sintomas de inflamação hepática.

- Não existem estudos de farmacocinética do remdesivir em pacientes com cirrose ou insuficiência hepática.
- 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, $P < .001$).⁷⁴
 - 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, IC 95% 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 inclusão²⁸
 - 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 progrediram 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.
- Aumento de enzimas hepáticas foi comumente observado durante o programa de desenvolvimento clínico do remdesivir e no VigiBase, banco de dados de segurança da Organização Mundial da Saúde, raramente incluindo elevação acima de 10 vezes o valor basal.⁷⁵
- O número total de pacientes tratados com remdesivir com elevação de aminotransferases séricas foi 32/532 (6%) vs. 55/516 (10%) com placebo
- A incidência de hiperbilirrubinemia com remdesivir foi 2/532 (0,4%), a qual foi semelhante entre pacientes tratados com placebo, 1/516 (0,2%).
- Tratamentos em investigação ou off-label para COVID-19 raramente são descontinuados devido a hepatotoxicidade ([Tabela 2](#)).
- 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, $p < 0,001$).⁶⁵
 - 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, $p = 0,14$).
- Metanálise prospectiva de 7 estudos randomizados, incluindo 1703 pacientes, demonstrou menor mortalidade em 28 dias por todas as causas entre pacientes que receberam corticoesteróides (dexametasona, hidrocortisona ou metilprednisolona), comparado àqueles que receberam tratamento padrão ou placebo (odds ratio 0,66).⁶⁶
- Em estudo retrospectivo chinês com 20 pacientes com COVID-19 e hepatite B crônica não tratada, 3 pacientes que receberam corticoesteróides ou interferon alfa-1b apresentaram reativação do vírus B.⁷⁶
- O [NIH](#) recomenda dexametasona (ou corticoesteróide alternativo) para tratamento de pacientes com COVID-19 em ventilação mecânica ou que necessitam de oxigênio suplementar.⁷¹
- A [Sociedade Americana de Doenças Infecciosas](#) (IDSA) recomenda dexametasona para pacientes hospitalizados em estado crítico ou pacientes com COVID-19 grave, não-críticos.⁷⁷

- 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 e o NIH recomendam utilizar tocilizumabe somente no contexto de ensaio clínico.⁷⁸
 - Estudo recente duplo cego, placebo controlado de dose única de tocilizumabe em 243 pacientes com COVID-19 grave falhou em demonstrar qualquer benefício clínico ou de sobrevida.⁷⁹
 - Sarulimabe não foi mais efetivo que o placebo em [estudo controlado randomizado](#) recente, sendo associado a aumento de AST e ALT mais frequente. Assim, [não deve ser considerado](#) para tratamento da COVID-19.⁸⁰
 - No estudo de fase 3 [COVACTA](#), nenhuma diferença de desfecho primário ou secundário foi observada entre 450 pacientes com COVID-19 grave randomizados para tocilizumabe vs. placebo.
- Coquetéis de anticorpos monoclonais contra o domínio de ligação ao receptor da proteína spike e contra o receptor ACE2 estão sendo desenvolvidos para tratamento da COVID-19.⁸¹
 - [Resultados preliminares](#) de estudos em andamento com 799 pacientes demonstraram melhora na carga viral com diferentes doses do coquetel comparado ao placebo, particularmente quando administrados precocemente a pacientes soronegativos não internados.
- Foi demonstrado que a hidroxicloroquina (um análogo da cloroquina com um melhor perfil de segurança) têm atividade anti-SARS-CoV-2 *in vitro*.⁸²
 - 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.⁸³
 - 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.⁷¹
 - 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 foi aprovada pelo FDA com [autorização para uso emergencial](#) em 23 de agosto de 2020 para tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19.⁸⁴⁻⁸⁶
 - Os níveis de anticorpos disponíveis no plasma convalescente de COVID-19 são muito variáveis e os ensaios disponíveis para mensurá-los permanecem limitados.
 - O estudo PLACID, aberto, randomizado, controlado, comparando plasma convalescente vs. tratamento convencional não demonstrou diferenças na progressão para doença grave ou sobrevida.⁸⁷
 - Atualmente, o [NIH](#) e a [IDSA](#) recomendam que o plasma convalescente não deva ser considerado como tratamento padrão para COVID-19 e que estudos adicionais prospectivos, bem controlados e randomizados são necessários.
- O NIH recomenda contra o uso de lopinavir-ritonavir para tratamento da COVID-19, exceto no contexto de ensaios clínicos.⁷¹
 - Estudo aberto, randomizado, controlado de lopinavir-ritonavir vs. tratamento padrão para pacientes hospitalizados com COVID-19 grave não observou benefício clínico.⁸⁸ 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.⁸⁹

- 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.⁹⁰
 - 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.⁹¹
 - Não há evidências de que IECAs e BRAs sejam prejudiciais no cenário da COVID-19.^{71,92,93}

Recomendações

- Monitorar estudos de abordagens antivirais e imunomoduladoras do COVID-19 registrados no clinicaltrials.gov do NIH.
- Remdesivir é recomendado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com mais de 12 anos e peso acima de 40 kg com COVID-19 que requerem hospitalização.
 - 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 $\geq 5 \times$ LSN ou com taxa de filtração glomerular estimada $< 30 \text{ mL/min}$ na avaliação inicial.
 - Remdesivir deve ser descontinuado em pacientes que evoluem com ALT $\geq 10 \times$ 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 $\leq 5 \times$ LSN.
- Baseado em dados preliminares do estudo RECOVERY, o [NIH](https://www.nih.gov) e [IDSA](https://www.idsociety.org) recomendam o uso de dexametasona 6mg/dia VO ou EV por 10 dias em pacientes com COVID-19 moderada-grave necessitando de ventilação mecânica ou suplementação de oxigênio.
 - Se a dexametasona não estiver disponível, o NIH recomenda o uso de prednisona (40 mg), metilprednisolona (32 mg) ou hidrocortisona (160 mg), em doses diárias equivalentes.
 - Uma vez que o uso prolongado de corticosteroides sistêmicos pode aumentar o risco de reativação da hepatite B e outras infecções latentes, incluindo herpes vírus, estrogiloides e tuberculose, o rastreamento e monitoramento adequados dessas infecções deve ser realizado.
 - A dexametasona é um indutor moderado do CYP3A4 e portanto, deve ser considerado o impacto potencial em outros substratos do CYP3A4, como os inibidores da calcineurina.
- As evidências disponíveis atualmente não suportam o uso de drogas que atuam nas vias de sinalização da IL-6 fora de ensaios clínicos.^{79,80}
- As evidências disponíveis atualmente não suportam o uso de lopinavir-ritonavir para tratamento de COVID-19.^{71,88}
- 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 $\leq 2 \text{ g/d}$ 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,^{5,27,94,95} e o vírus é detectado na saliva.^{5,27,42,96}
- 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.⁹⁷
- Os procedimentos endoscópicos devem ser considerados geradores de aerossol.⁹⁸
- 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.⁹⁹

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.⁹⁷
- 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.⁹⁷
- Acompanhe regularmente as normas estaduais e locais e documentos de orientações de sociedades à medida que a pandemia evolui.
- 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.¹⁰⁰
- Providencie para que as medicações da pesquisa sejam enviadas para os participantes pelo patrocinador do estudo se a farmácia da pesquisa estiver indisponível.¹⁰⁰ 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/pós-graduandos terem muito a aprender sobre 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
- Nossa compreensão aprimorada da epidemiologia, patogênese e transmissão do SARS-CoV-2 nos permite continuar a envolver estagiários no atendimento ao paciente com EPI apropriado e outras considerações de segurança.

- 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).
- 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
- Retome o atendimento ao paciente e as atividades educacionais conforme apropriado com base na prevalência local de SARS-CoV-2, suprimentos de EPI e requisitos de treinamento.
 - Considere uma abordagem em fases para retornar o treinamento dos residentes/pós-graduandos às práticas pré-pandemia.¹⁰¹
- 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 remotas de atendimento de pacientes (visitas telefônicas/telemedicina).
- Continuando as conferências educacionais virtuais apropriadamente de acordo com a prevalência local de SARS-COV-19.
- 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 conduzir virtualmente atividades de recrutamento e entrevistas com residentes/pós-graduando.

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](#).
- 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).¹⁰⁷
- 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.
- 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.
- Consulte as diretrizes do [CDC](#) para estrutura de reabertura baseada no potencial de dano ao paciente e grau de transmissão comunitária.
- Continue a 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.
- Profissionais de saúde, 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.¹⁰⁹
- Considere o risco de segunda onda de COVID-19 e estabeleça critérios para retornar a fase de mitigação se necessário.¹⁰⁹

- Continue desenvolvendo o programa de telemedicina para reduzir o contato entre pacientes e profissionais de saúde.
- Considere o papel da telemedicina no cuidado do paciente durante as alterações locais de prevalência e após a pandemia de COVID-19.¹⁰⁸

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

- AASLD Patient Flyers can be found on the [AASLD COVID-19 and the Liver website](#)
- [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	Hemogramacompleto	<1	NA	Linfopeniafrequente à apresentação e indica prognóstico ruim Leucocitose e plaquetopenia indicam prognóstico ruim
	Painelmetabólico	<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
	Swabnasofaríngeo qualitativo (não-PCR)	<1	80%-90%	Teste qualitativo “point ofcare” utilizando método de detecção isotérmico Resultadoem 15 minutos
	Saliva (RT-PCR)	2-48	80%	Aprovação de emergência pelo FDA para testes simplificados com auto coleta
	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 swabnasofaríngeo 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 swabnasofaríngeo de pacientes hospitalizados e profissionais da saúde assintomáticos.
	Swab nasofaríngeo (CRISPR)	1-2	NA	Fitacolorimétricaem 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)	Populaçãovalvo	Segurança	Problemas relacionados à doença hepática	Estado de aprovação*
AgentesAntivirais	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	Incidência de elevações de AST, ALT e de bilirrubina semelhantes ao placebo Considere interromper o medicamento se ALT > 10x ULN Pare o medicamento se houver sintomas de hepatite	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	Use com cuidado em pacientes com insuficiência hepática	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 ⁸⁹
	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	Raramente pode causar hepatite colestática	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	Nãosignificativo		Aprovado pelo FDA para outras indicações. Um estudo retrospectivo demonstrou que a famotidina foi associada a uma mortalidade hospitalar mais baixa (OR 0,37, IC 95% 0,16-0,86) ¹¹⁰ Em uma análise compatível com o escore de propensão, a famotidina foi associada a um risco reduzido de morte ou intubação (HR ajustado 0,42, IC 95% 0,21-0,85) ¹¹¹
	Anticorpos monoclonais de combinados (IV / alvo proteínas SARS-CoV-2.	Todos	Meia-vida de 18-21 dias. Estudos de placebo em andamento.		Submetido ao FDA pelos EUA em 08/10/2020
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 x LSN	Incidência de elevações de AST e ALT, semelhante ao placebo	Recomendado para COVID-19 apenas em ensaios clínicos RCT em 243 pacientes não mostrou nenhum benefício clínico em comparação com o placebo Aprovado pelo FDA para AR Dose: 8 mg/kg
	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	Ausência de dados publicados em COVID-19 até o momento	Aprovado pelo FDA para doença de Castleman Recomendado para COVID-19 apenas em ensaios clínicos
	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		Disponível nos EUA sob FDA EUA Investigational Recomendado apenas para pacientes intubados ou aqueles que precisam de oxigênio suplementar Encontrar doadores com atividade IgG neutralizante não está bem estabelecido Reservado para casos graves/com risco de vida

	Dexametasona (oral ou IV/anti-inflamamatório)	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.

Figuras

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

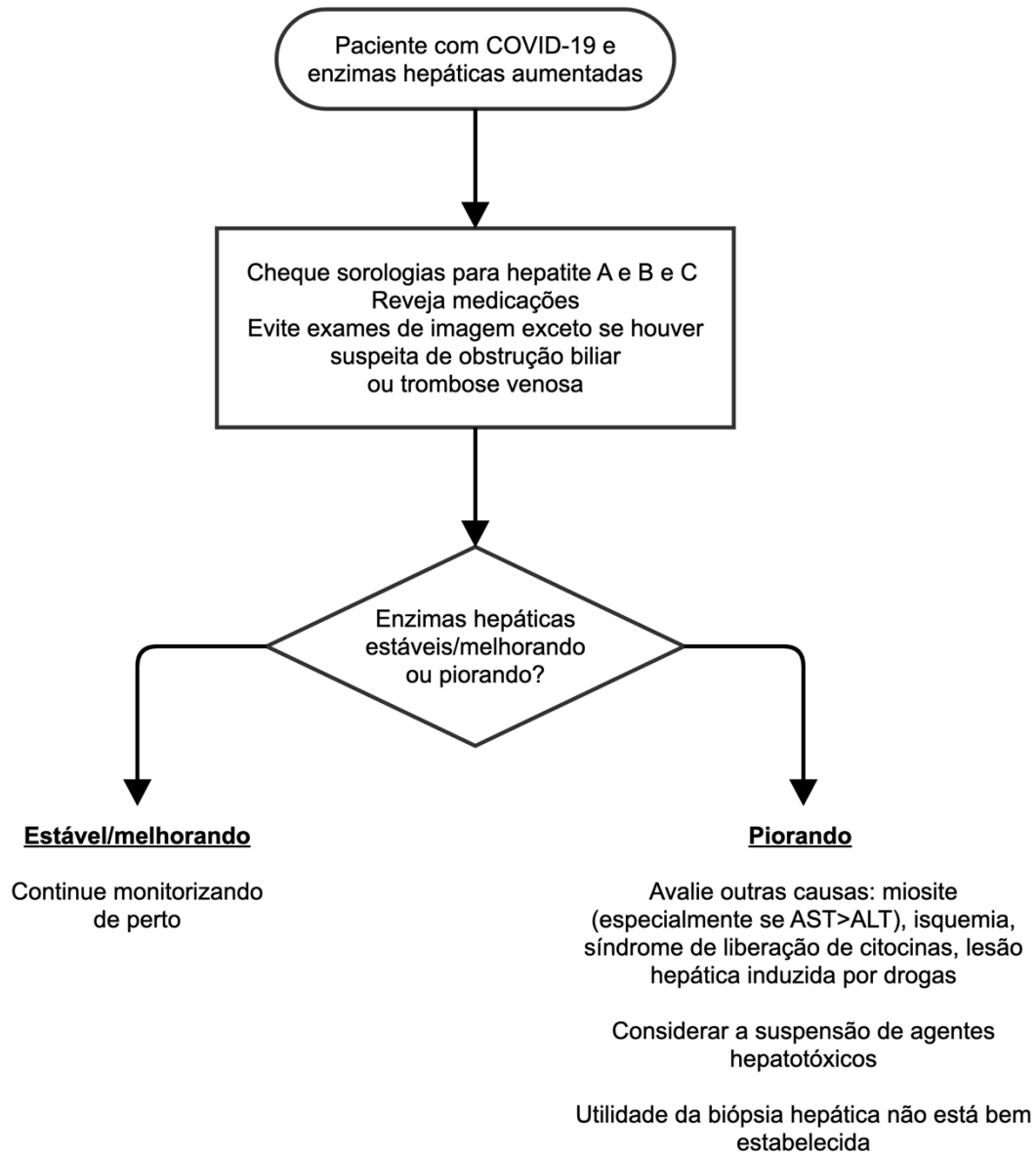
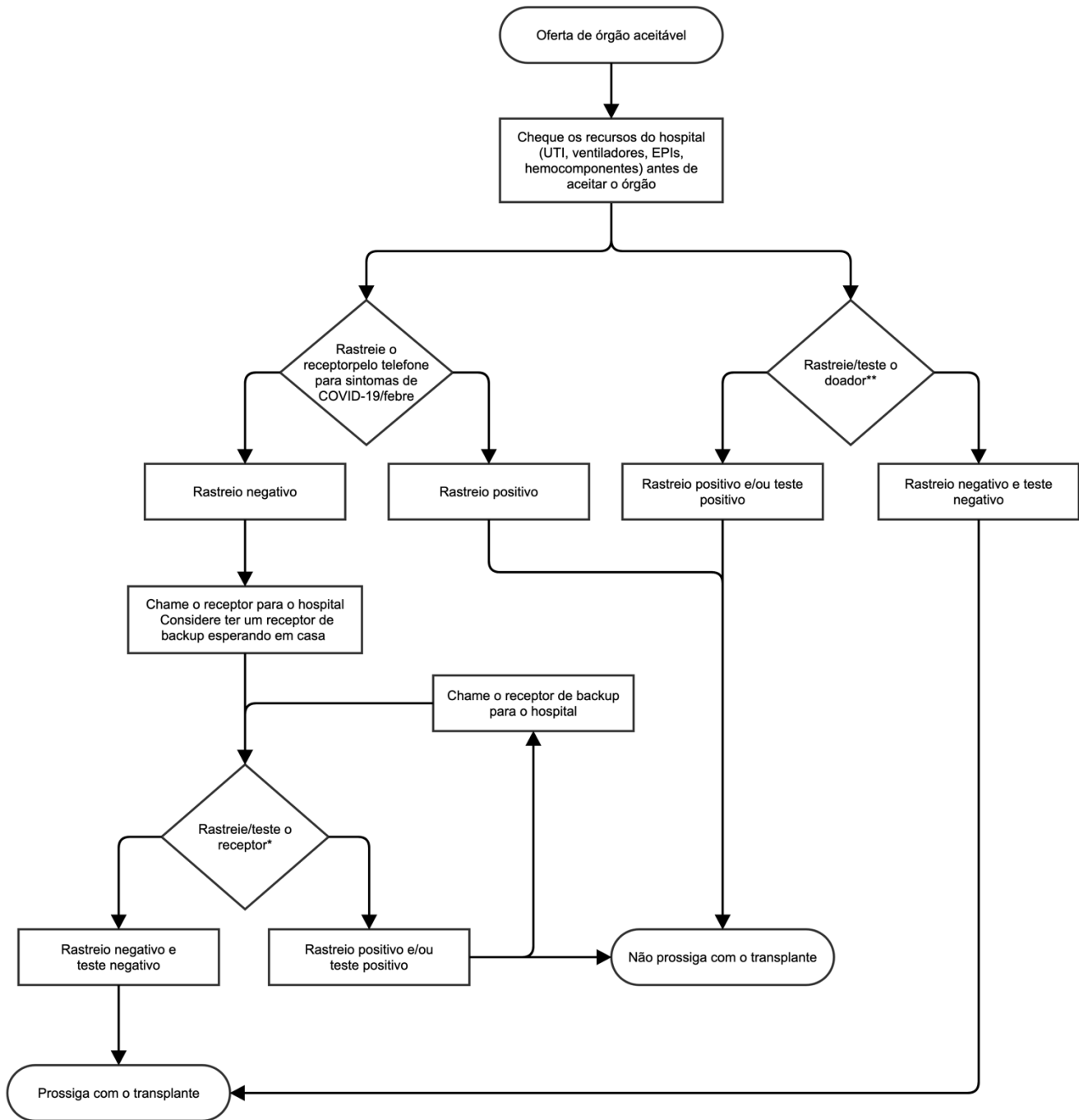


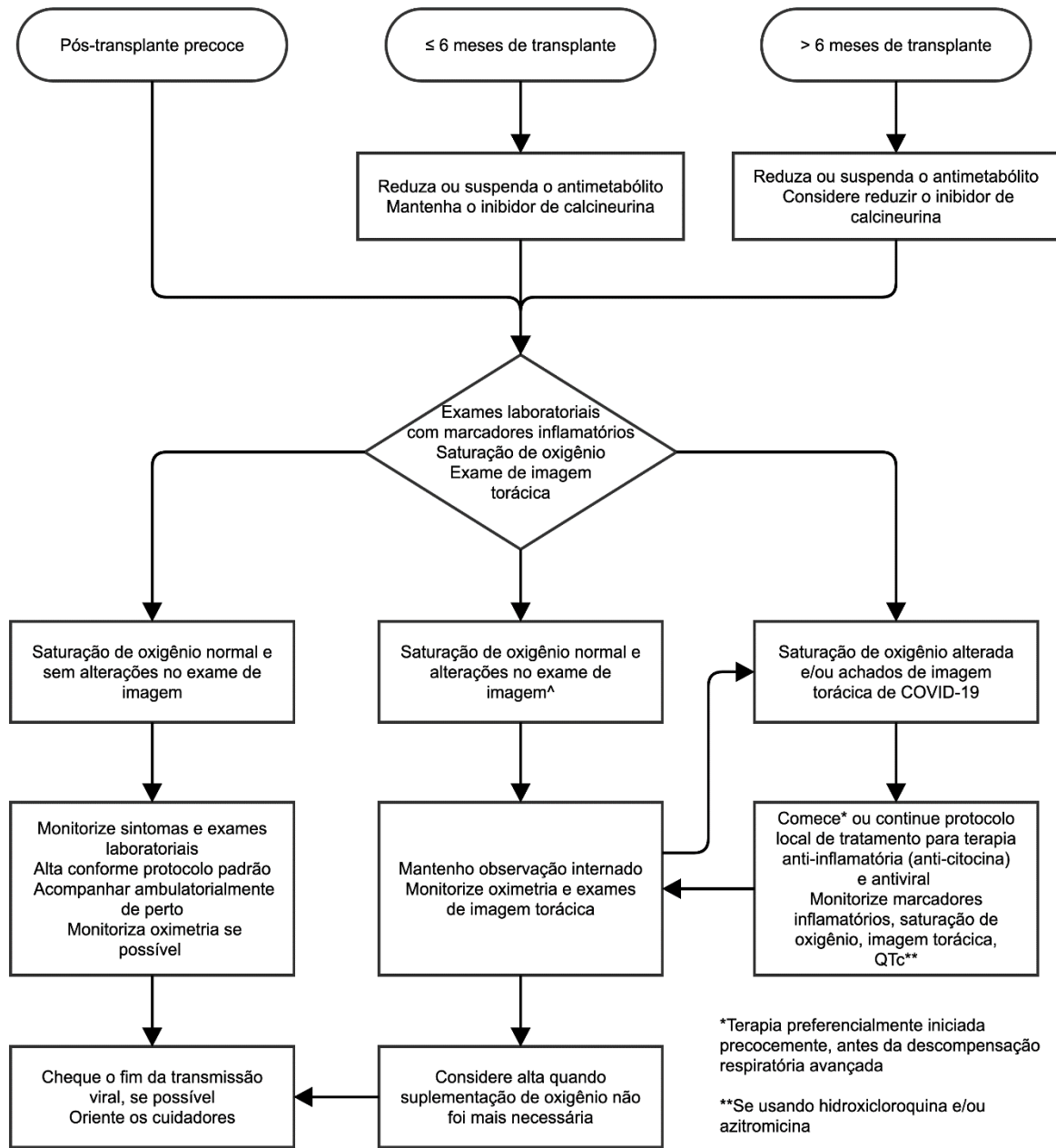
Figura 2. Abordagem para Oferta de Órgão para Transplante Hepático



*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

Referencias

1. 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.
2. Li W, Moore MJ, Vasileva 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.
3. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. *BiochemBiophys Res Commun* 2020 May 21;526:135–140.
4. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol* 2020;73:807–816.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 May 1;5:428–430.
11. 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.
12. 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. [Online ahead of print]
13. 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 September;18:2378–2379.
14. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal liver tests in COVID-19: A retrospective observational cohort study of 1827 patients in a major U.S. hospital network. *Hepatology* 2020 July 29. doi: 10.1002/hep.31487. [Online ahead of print]
15. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, McCarty TR, Bazarbashi AN, Thompson CC, et al. Prevalence and characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with SARS-CoC-2 infection in the United States: a multicenter cohort study. *Gastroenterology* 2020 August;159:765–767.
16. 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 August;72:389–398.
17. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 presenting as acute hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2020 June;115:941–942.

18. 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.
19. 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 July;20:1800–1808.
20. 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 November;73:1063–1071.
21. 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.
22. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020 June;26:832–834.
23. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, Collins JP, Newhams MM, Son MBF, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020 July 23;383:334–346.
24. 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.
25. 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.
26. Lagana SM, Kudose S, Iuga AC, Lee MJ, Fazlollahi L, Remotti HE, et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod Pathol* 2020 November;33:2147–2155.
27. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020 May;158:1518–1519.
28. 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. [Online ahead of print]
29. Muhović D, Bojović J, Bulatović A, Vukčević B, Ratković M, Lazović R, et al. First case of drug-induced liver injury associated with the use of tocilizumab in a patient with COVID-19. *Liver Int* 2020 August;40:1901–1905.
30. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med* 2020 October 8. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. [Online ahead of print]
31. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol* 2020 June;38:529–532.
32. 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 June 16;75:2950–2973.
33. 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 July 7;76:122–124.
34. 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 August;73:451–453.

35. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Groups at higher risk for severe illness. Published April 2, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>. Accessed November 2020.
36. 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 August;296:E115–E117.
37. 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 July;215:87–93.
38. 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 August;296:E32–E40.
39. 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 November 2020.
40. 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.
41. 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.
42. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, Campbell M, Tokuyama M, Vijayakumar P, et al. Saliva or nasopharyngeal swab specimens for detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020 September 24;383:1283–1286.
43. 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 September 17, 2020. <https://www.fda.gov/media/136522/download>. Accessed November 2020.
44. 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 November 2020.
45. 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 9, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-antigen-test-help-rapid-detection-virus-causes>. Accessed November 2020.
46. Infectious Diseases Society of America. IDSA COVID-19 antibody testing primer. Published May 4, 2020. <https://www.idsociety.org/globalassets/idsa/public-health/covid-19/idsa-covid-19-antibody-testing-primer.pdf>. Accessed November 2020.
47. To KK-W, Hung IF-N, Ip JD, Chu AW-H, Chan W-M, Tam AR, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) re-infection by a phylogenetically distinct Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin Infect Dis* 2020 August 25. doi: 10.1093/cid/ciaa1275. [Online ahead of print]

48. 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 November 2020.
49. 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.
50. 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.
51. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430–436.
52. 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 August;159:768–771.
53. Portincasa P, Krawczyk M, Smyk W, Lammert F, Di Ciaula A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. *Eur J Clin Invest* 2020 October;50:e13338.
54. Lens S, Miquel M, Mateos-Muñoz B, García-Samaniego J, Forns X. SARS-CoV-2 in patients on antiviral HBV and HCV therapy in Spain. *J Hepatol* 2020 November;73:1262–1263.
55. 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.
56. 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. [Online ahead of print]
57. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020 July;10:806–813.
58. 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 September;73:705–708.
59. 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 with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: multicentre matched cohort. *Gut* 2020 July 13. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322118. [Online ahead of print]
60. 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 August;26:1052–1055.
61. 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 November 2020.
62. 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;4:1257–1262.

63. 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.
64. 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.
65. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med* 2020 July 17. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. [Online ahead of print]
66. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020 September 2;324:1–13.
67. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, Arias-Milla A, Muñoz-Serrano A, Graus J, et al. Epidemiological pattern, incidence and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol* 2020 August 1. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.040. [Online ahead of print]
68. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, Aloman C, Armstrong MJ, Brenner EJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: An international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 August 28. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30271-5. [Online ahead of print]
69. 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 August;5:724–725.
70. Rabiee A, Sadowski B, Adeniji N, Perumalswami P, Nguyen V, Moghe A, et al. Liver injury in liver transplant recipients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): US multicenter experience. *Hepatology* 2020 September 22. doi: 10.1002/hep.31574. [Online ahead of print]
71. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Published November 3, 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. Accessed November 2020.
72. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: What next? *Lancet* 2020 April 11;395:P1225-1228.
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. 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. [Online ahead of print]
75. Montastruc F, Thuriot S, Durrieu G. Hepatic disorders with the use of remdesivir for coronavirus 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020 November;18:2835–2836.
76. Liu J, Wang T, Cai Q, Sun L, Huang D, Zhou G, et al. Longitudinal changes of liver function and hepatitis B reactivation in COVID-19 patients with pre-existing chronic hepatitis B virus infection. *Hepatol Res* 2020 August 6. doi: 10.1111/hepr.13553. [Online ahead of print]
77. Infectious Diseases Society of America. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Published September 25, 2020. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management>. Accessed November 2020.

78. 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. [Online ahead of print]
79. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med* 2020 21. doi: 10.1056/NEJMoa2028836. [Online ahead of print]
80. Sanofi. Sanofi and Regeneron provide update on Kevzara® (sarilumab) Phase 3 U.S. trial in COVID-19 patients. Published July 2, 2020. <https://www.sanofi.com/media-room/press-releases/2020/2020-07-02-22-30-00-2057183>. Accessed November 2020.
81. Hansen J, Baum A, Pascal KE, Russo V, Giordano S, Wloga E, et al. Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. *Science* 2020 21;369:1010–1014.
82. 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 July 28;71:732–739.
83. US Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA revokes emergency use authorization for chloroquine and hydroxychloroquine. Published June 15, 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>. Accessed November 2020.
84. 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.
85. 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.
86. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 2020;95:1888–1897.
87. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020 22;371:m3939.
88. 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.
89. 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 30;395:P1695-1704.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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 July 14;324:168–177.

94. 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.
95. 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.
96. 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 July 28;71:841–843.
97. 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. *GastrointestEndosc* 2020 September;92:743–747.
98. Soetikno R, Teoh AYB, Kaltenbach T, Lau JYW, Asokkumar R, Cabral-Prodigalidad P, et al. Considerations in performing endoscopy during the COVID-19 pandemic. *GastrointestEndosc* 2020 July;92:176–183.
99. 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 August;159:739–758.
100. Verna EC, Serper M, Chu J, Corey K, Fix OK, Hoyt K, et al. Clinical research in hepatology in the COVID-19 pandemic and post-pandemic era: Challenges and the need for innovation. *Hepatology* 2020 November;72:1819–1837.
101. Palchadhuri S, Gabre J, Prenner S, Solga S. COVID-2019.2 reboot: Returning a GI fellowship to pre-pandemic practices. *Dig Dis Sci* 2020;65:2461–2465.
102. 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 November 2020.
103. Keesara S, Jonas A, Schulman K. Covid-19 and health care’s digital revolution. *N Engl J Med* 2020 June 4;382:e82.
104. 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 August;72:723–728.
105. Fix OK, Serper M. Telemedicine and telehepatology during the COVID-19 pandemic. *Clinical Liver Disease* 2020;15:187–190.
106. 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 November 2020.
107. 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. [Online ahead of print]
108. Tapper EB, Asrani SK. COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care. *J Hepatol* 2020 August;73:441–445.
109. 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 November 2020.

110. Mather JF, Seip RL, McKay RG. Impact of famotidine use on clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1617–1623.
111. Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, Tracey KJ, Callahan MV, Abrams JA, et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2020;159:1129-1131.e3.

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)