



Lançado em: 16 de abril de 2020

INFORMAÇÕES CLÍNICAS PARA PROFISSIONAIS DA HEPATOLOGIA E TRANSPLANTE HEPÁTICO DURANTE A PANDEMIA COVID-19

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

AVISO LEGAL	2
VISÃO GERAL E FUNDAMENTAÇÃO	2
EFEITOS DO SARS-CoV-2 NO FÍGADO E AVALIAÇÃO DE PACIENTES COM COVID-19 E ELEVAÇÃO DE ENZIMAS HEPÁTICAS	3
DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR SARS-CoV-2	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	7
TRANSPLANTE HEPÁTICO, UTILIZAÇÃO DE RECURSOS E CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	8
DESAFIOS NO TRANSPLANTE HEPÁTICO DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19	10
PACIENTES NO PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO	10
MANEJO DE PACIENTES EM USO DE AGENTES IMUNOSSUPRESSORES	11
PACIENTES INTERNADOS	12
MANEJO DE MEDICAÇÕES DE PACIENTES COM COVID-19 E POTENCIAIS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	13
PROCEDIMENTOS.....	15
PESQUISA.....	16
RESIDENTES/PÓS-GRADUANDOS	17
PROTEGENDO PROFISSIONAIS DE SAÚDE E UTILIZAÇÃO DA FORÇA DE TRABALHO.....	18
TELEMEDICINA	19
MEMBROS DO GRUPO DE TRABALHO DE COVID-19 DA AASLD	20
REGISTROS DE COVID-19 EM DOENÇAS HEPÁTICAS E TRANSPLANTES	21
RECURSOS ÚTEIS	21
TABELAS	22
<i>Tabela 1. Métodos Diagnósticos para Detecção de SARS-CoV-2</i>	<i>22</i>
<i>Tabela 2. Tratamentos Experimentais para COVID-19.....</i>	<i>23</i>
FIGURAS	25
<i>Figura 1. Abordagem do Paciente com COVID-19 e Enzimas Hepáticas Aumentadas.....</i>	<i>25</i>
<i>Figura 2. Abordagem para Oferta de Órgão para Transplante Hepático</i>	<i>26</i>
<i>Figura 3. Abordagem para o Transplantado Hepático com COVID-19</i>	<i>27</i>
REFERENCES	28

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, está se espalhando rapidamente em todo o mundo.¹ Hospitais e profissionais de saúde nos Estados Unidos estão se preparando para o aumento esperado do número de pacientes gravemente enfermos, mas poucos estão totalmente equipados para lidar com essa nova doença.

No entanto, todos devemos fazer nossa parte para preparar nossos pacientes, clínicas e hospitais para a drástica sobrecarga na capacidade de nosso sistema de saúde.² Além disso, devemos continuar gerenciando o atendimento de nossos pacientes com doenças hepáticas e nossos transplantados hepáticos, onde surgirão problemas logísticos e farmacológicos únicos. De acordo com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), pacientes > 65 anos, portadores de doença cardiovascular, diabetes mellitus, obesidade mórbida, doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença hepática apresentam risco aumentado COVID-19 grave.³ Embora o CDC considere que pacientes portadores de doenças hepáticas estejam em maior risco, não está claro se pacientes com cirrose, pacientes com hepatite autoimune em uso de imunossupressores e pacientes pré e pós-transplante em terapia imunossupressora apresentem risco aumentado para COVID-19 grave. Dada a quantidade extraordinária de dados rapidamente emergentes da COVID-19, é difícil para qualquer clínico ficar a par das informações mais recentes.

Os objetivos deste documento são de fornecer dados sobre o que é atualmente conhecido sobre a COVID-19 e como isso pode afetar os hepatologistas e os profissionais que lidam com o transplante hepático e seus pacientes. Nosso objetivo é fornecer um modelo para o desenvolvimento de recomendações e condutas clínicas para mitigar o impacto da pandemia de COVID-19 em pacientes com doenças hepáticas e profissionais de saúde. Considerando que o SARS-CoV-2 pode ser transmitido por indivíduos assintomáticos, incluindo crianças, e pode ser detectado nas fezes após o clareamento de amostras da faringe,⁴⁻⁶ essas recomendações foram criadas para proteger nossos pacientes, comunidades e profissionais de saúde. Os dados da China, Itália e Espanha são surpreendentes, com relatórios da Itália indicando que até 20% dos profissionais de saúde envolvidos no cuidado de pacientes com COVID-19 podem ser infectados.⁷ Nós devemos trabalhar para conter rapidamente a disseminação do SARS-CoV-2, preservando a capacidade do nosso sistema de saúde em testar pacientes com suspeita de infecção pelo vírus e manter a disponibilidade de leitos de terapia intensiva (UTI), ventiladores e profissionais de saúde.

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

O que nós sabemos

- O novo coronavírus SARS-CoV-2 é mais semelhante aos beta-coronavírus SARS-CoV e MERS-CoV, agentes causadores do surto de SARS em 2002-2003 e do surto de MERS a partir de 2012, respectivamente.
- O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de cadeia simples e polaridade positiva, que se replica usando uma RNA-polimerase dependente de RNA.
- O SARS-CoV-2 se liga e é internalizado nas células alvo através da enzima de conversão da angiotensina 2 (ECA2), que atua como um receptor funcional.^{8,9}
- A ECA2 está presente nas células epiteliais biliares e hepáticas; portanto, o fígado é um alvo potencial para infecção.¹⁰
- A incidência de elevação de enzimas hepáticas em pacientes hospitalizados com COVID-19 varia de 14% a 53%.^{1,11-15}
 - Principalmente AST e ALT elevadas 1-2 vezes o limite superior do normal (LSN) e a bilirrubina total discretamente elevada no início do processo da doença.
 - Lesão hepática ocorre mais comumente em casos graves de COVID-19 do que em casos leves.¹⁵
 - Casos raros de hepatite aguda grave foram descritos em pacientes com COVID-19.^{11,16}
 - A lesão hepática em casos leves de COVID-19 é geralmente transitória e não requer tratamento.¹⁵
- A albumina sérica baixa na admissão hospitalar é um marcador da gravidade da COVID-19.^{14,17}
- COVID-19 grave é incomum em crianças; nos raros casos de COVID-19 pediátrico grave, os aumentos de ALT ou AST, quando presentes, são geralmente leves (<2x LSN).^{18,19}
- A avaliação histológica do fígado foi limitada, mas até o momento é inespecífica e varia de esteatose microvesicular moderada, com atividade lobular e portal leve mista a necrose focal.^{20,21}
- As enzimas hepáticas elevadas podem refletir um efeito citopático induzido pelo vírus e / ou dano da resposta imune inflamatória provocada por ele.^{12,22}
- Os agentes terapêuticos usados para manejar COVID-19 sintomática podem ser hepatotóxicos. Dentre eles, inclui-se remdesivir e tocilizumabe.
- Causas menos comuns de alteração da bioquímica hepática incluem uso de cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina.
- Não se sabe se os pacientes com doenças hepáticas crônicas, especialmente hepatite viral B e / ou C, podem ser mais suscetíveis a lesão hepática pelo SARS-CoV-2, como foi o caso do SARS-CoV.¹⁴
- Não se sabe ainda se a infecção por SARS-CoV-2 exacerba a colestase naqueles com doença hepática colestativa, como colangite biliar primária ou colangite esclerosante primária ou com cirrose subjacente.¹⁵
- Pacientes com deficiência de alfa-1-anti-tripsina com doença pulmonar podem apresentar maior risco de COVID-19 grave devido a pneumopatia de base.
- Novos dados sugerem que pacientes com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) apresentem maior risco de COVID-19 grave.²³
 - Não está claro se o risco aumentado se associa especificamente a DHGNA ou a fatores metabólicos coexistentes, como: doença cardiovascular, diabetes mellitus e obesidade, os quais sabidamente estão relacionados a gravidade da COVID-19.²⁴

- Será difícil diferenciar se os aumentos nas enzimas hepáticas são devidos à infecção por SARS-CoV-2 em si; ou suas complicações, incluindo miosite (particularmente com AST > ALT), síndrome de liberação de citocina, isquemia / hipotensão; ou lesão hepática induzida por drogas.^{15,20}
- É apresentada uma abordagem para avaliar o paciente com COVID-19 e enzimas hepáticas elevadas na [Figura 1](#).

Recomendações

- Pacientes com cirrose, pacientes com hepatite autoimune em uso imunossupressores e indivíduos transplantados sob terapia imunossupressora estão potencialmente em risco para COVID-19 grave e devem ser priorizados para testagem até que novos dados estejam disponíveis. Considere etiologias não relacionadas à COVID-19, incluindo outros vírus, como vírus da hepatite A, B e C, ao avaliar pacientes com COVID-19 e enzimas hepáticas elevadas.
- Para limitar o transporte desnecessário de pacientes com COVID-19, ultrassom ou outros exames de imagem avançados (por exemplo, RNM / CPRM) devem ser evitados, a menos que possam determinar alteração de conduta, por exemplo na suspeita clínica de obstrução biliar ou trombose venosa.
- Considere outras causas de enzimas hepáticas elevadas, incluindo miosite (principalmente quando AST > ALT), lesão miocárdica, isquemia e síndrome de liberação de citocina.
- A presença de enzimas hepáticas anormais não deve ser uma contra-indicação ao uso de terapêutica experimental ou *off label* para COVID-19 (por exemplo, remdesivir, tocilizumabe, cloroquina, hidroxicloroquina), 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 hepatite autoimune 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.¹⁸
- Siga as orientações do seu protocolo de estudo clínico e / ou da *Food and Drug Administration (FDA)* para monitorização das enzimas hepáticas e descontinuação do medicamento utilizado no tratamento da COVID-19.

Diagnóstico da Infecção por SARS-CoV-2

O que nós sabemos

- Exames laboratoriais de rotina, incluindo hemograma completo, com contagem diferencial de leucócitos e plaquetas, além de painel metabólico abrangente pode fornecer evidências indiretas úteis de infecção.
 - Linfopenia e plaquetopenia estão associadas a um pior prognóstico ([Tabela 1](#)).
- Marcadores inflamatórios, incluindo dímero D, proteína C reativa, creatina fosfoquinase e ferritina são frequentemente elevados em pacientes hospitalizados e devem 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.

- 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.²⁵⁻²⁷
- Desempenho preciso de testes quantitativos em tempo real da reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) para o SARS-CoV-2 depende de quantidades suficientes de vírus replicando, procedimentos adequados de coleta e do sítio de coleta.²⁸
- 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 vírus²⁹
- 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.³⁰
- Testar amostras de vários locais ou repetir testes de um único local pode melhorar a sensibilidade e reduzir resultados falsos negativos.
- A carga viral de SARS-CoV-2 pode ser baixa nos estádios iniciais da doença, mas cargas virais mais altas são detectadas logo após o início dos sintomas e diminuem durante a segunda semana de doença.²⁸
- Os testes sorológicos já foram desenvolvidos, e prometem ser meios não invasivos, rápidos e convenientes de testar a infecção por SARS-CoV-2 atual ou passada.³¹
 - Eles podem complementar o teste de PCR para melhorar a detecção (IgM), detectar infecção subclínica (IgM ou IgG) e identificar os profissionais de saúde que se recuperaram (IgG) e com menor chance de reinfeção no ambiente de trabalho.²⁸
 - O teste sorológico também pode ser valioso em estudos epidemiológicos e no desenvolvimento de vacinas contra SARS-CoV-2 e de tratamentos antivirais.

Recomendações

- Verifique o hemograma completo e o painel metabólico abrangente de todos os pacientes hospitalizados com sintomas sugestivos de COVID-19 como parte de sua avaliação inicial, com o entendimento de que é comum que pacientes com doença hepática crônica apresentem leucopenia, plaquetopenia e hipoalbuminemia.
- Monitore marcadores inflamatórios sistêmicos, os quais podem ser úteis na avaliação de gravidade e resposta ao tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados.
- Teste todos os pacientes com suspeita de COVID-19 com teste de swab nasofaríngeo usando RT-PCR ou métodos não PCR.
- Considere retestar pacientes com teste inicial negativo e alta suspeição clínica de COVID-19, se os recursos locais permitirem.
- Os swabs orofaríngeos *point-of-care* também podem ser usados para rastrear e diagnosticar COVID-19, embora isso não seja preferido devido à baixa sensibilidade.
- Reserve testagem do lavado broncoalveolar para pacientes intubados com alta suspeita clínica de COVID-19 e que apresentaram os testes nasofaríngeos, orofaríngeos ou de escarro negativos.
- Use a TC de tórax com moderação e apenas para pacientes hospitalizados e sintomáticos.
 - 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.

Pacientes Ambulatoriais Estáveis com Doença Hepática e /ou Carcinoma Hepatocelular

O que nós sabemos

- As informações sobre os efeitos da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doença hepática crônica são limitadas.
- Dados 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.³² Dentre esses pacientes com comorbidades, apenas 41 pacientes (0,6%) apresentavam doença hepática crônica, incluindo 7 que necessitaram de admissão na UTI.³²
- Pacientes imunocompetentes e imunossuprimidos podem contribuir para a disseminação do SARS-CoV-2 mesmo que sejam assintomáticos.³³
- As crianças são menos propensas a adoecer devido à infecção por SARS-CoV-2, mas ainda podem contribuir para a disseminação do vírus.¹⁸
- Não há evidências de que pacientes com doença hepática crônica estável 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-2.¹⁵
- Não se sabe se os pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) apresentam maior risco de COVID-19 grave em virtude de sua malignidade.
 - Uma série de casos relatou uma associação entre piores desfechos de COVID-19 e história de tumores malignos não-hepáticos.³⁴
 - Aqueles que foram submetidos a quimioterapia recente tiveram um risco ainda maior de COVID-19, mas esta série também incluiu aqueles sem quimioterapia recente.³⁴
- O tempo médio lento de duplicação do CHC suporta uma justificativa para um pequeno atraso no rastreamento devido aos desafios que muitos centros enfrentam atualmente com a COVID-19.³⁵

Recomendações

- Limite consultas ambulatoriais apenas a pacientes que devem ser atendidos pessoalmente, mesmo em áreas sem propagação comunitária significativa da COVID-19. (Veja CDC [Orientação provisória para cuidados de saúde.](#))
 - Considere avaliar pessoalmente apenas 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).
 - Siga as recomendações do CDC para equipamentos de proteção individual (EPIs). Se o EPI for indisponível, mantenha uma distância de pelo menos 1,8 metros do paciente.
 - 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, distanciamento e descontaminação adequada da sala de espera devem ser praticados.
 - 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.
 - Considere fortemente 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, perda de paladar ou olfato,³⁶ contato com pacientes infectados por COVID-19, histórico de viagens recentes) antes da entrada na clínica (por exemplo,

telefonema 24 horas antes da visita agendada) e novamente no momento do registro ou quando entram na clínica.

- Verifique a temperatura de cada paciente quando eles chegarem à clínica ou balcão de registro.
 - Pacientes com febre (> 37,7 °C) 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.
- Prossiga com o tratamento de hepatite B e C em pacientes **sem** COVID-19 se indicação clínica. A logística para monitoramento de pacientes durante a pandemia deve ser considerada frente a urgência do tratamento.
- Iniciar tratamento de hepatite B em paciente **com** COVID-19 não é rotineiramente recomendado, mas pode 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.
- Continue monitorando aqueles que estão em terapia ou fora de tratamento de CHC e continue o rastreamento daqueles em risco para CHC (cirrose, hepatite B crônica) o mais próximo possível do cronograma, conforme as circunstâncias permitirem, embora um atraso arbitrário de 2 meses seja razoável.
 - Discutir os riscos e benefícios de atrasar a vigilância com o paciente e documentar a discussão.
- Revise imagens de novos pacientes encaminhados com massas hepáticas com especialistas em tumores ou com radiologistas em uma teleconferência multidisciplinar antes de agendar uma consulta presencial.
- Considere consultas virtuais para discutir o diagnóstico e tratamento de CHC e outros tumores hepáticos.
- Prossiga com os tratamentos de CHC quando possível, em vez de atrasá-los devido à pandemia.

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

O que nós sabemos

- As informações sobre os efeitos da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com cirrose descompensada ou aqueles que aguardam transplante hepático são limitadas.
- O complexo processo de decisão envolvido em continuar ou não com o transplante é agora significativamente mais desafiador devido à pandemia de COVID-19.
- É essencial que os centros de transplante avaliem continuamente sua situação local e o impacto sobre pacientes aguardando transplante.
- Alguns centros de transplante podem decidir que candidatos individuais não devem receber ofertas de órgãos nesse momento.
- Consideração especial pode ser dada a pacientes na lista de espera com escore MELD elevado ou CHC com base no risco de saírem de lista e progressão da doença.
- Espera-se uma redução na captação de órgãos devido às limitações relacionadas à COVID-19, recursos institucionais e nossa compreensão crescente do risco de transmissão pelo doador.

- Esses fatores terão um impacto significativo na lista de espera para transplante, resultando em aumento do tempo de espera.
- Estratificação de risco é importante para identificar pacientes que precisam ser avaliados imediatamente para transplante ou concluir sua avaliação durante a pandemia de COVID-19, incluindo pacientes com escore MELD alto, risco de descompensação hepática ou progressão do tumor.

Recomendações

Gerenciamento ambulatorial

- Limite o número de pacientes que vêm à clínica para avaliações de transplante.
 - Considere avaliar apenas pacientes com CHC ou aqueles com doença grave e pontuações altas no MELD que provavelmente se beneficiarão da inclusão imediata na lista de transplante hepático.
- Desenvolva uma política para decidir quais pacientes listados precisam ser vistos pessoalmente.
- 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 simplesmente para atualizar sua pontuação no MELD. Recentes [mudanças na política do OPTN](#) fornecem orientações sobre como manter o MELD do candidato a transplante quando resultados de exames laboratoriais 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 não viajar 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 de pacientes na lista de espera de transplantes diagnosticados com COVID-19.
- Considere o uso de instalações de triagem específicas e um caminho “livre de COVID-19” pelo hospital para candidatos a transplante.

Educação sobre transplantes de pacientes e consultas

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

Transplante Hepático, Utilização de Recursos e Considerações Éticas

O que nós sabemos

- A utilização de recursos e considerações éticas encontram-se inerentemente relacionadas à atividade de transplante hepático. Essa é uma área crítica e desafiadora para a qual protocolos e políticas precisam ser cuidadosamente considerados e desenvolvidos. Não existe uma política abrangente que possa ou deva ser aplicada a todos os centros de transplante; essas questões precisarão ser discutidas e desenvolvidas localmente.

- Embora os Centros de Serviços Medicare e Medicaid (CMS) recomendem limitar todas as cirurgias e procedimentos não essenciais planejados até novo aviso, eles excluíram especificamente a cirurgia de transplante [desta recomendação](#) e categorizaram a cirurgia de transplante em CMS nível 3b ("não adie")
- A maioria das Organizações de Aquisição de Órgãos estão testando doadores para o RNA SARS-CoV-2, e aqueles que apresentam resultados positivos são clinicamente inelegíveis para [doação de órgãos](#).
- A capacidade de testar os receptores pouco antes de prosseguir com o transplante pode ser limitada.
- Existe uma alta taxa de resultados falso negativos para COVID-19. Dessa maneira, os programas de transplante devem considerar a presença de sintomas relacionados a COVID-19 como altamente sugestivos de infecção, mesmo na presença de teste negativo.
- Atualmente, o transplante em receptores SARS-CoV-2 positivos não é recomendado.

Recomendações

- Desenvolver uma política específica de hospital para aceitação de órgãos.
 - Certificar-se de que os administradores do hospital estejam cientes da designação do [CMS nível 3b](#) para cirurgia de transplante ("Não adie").
 - Considerar a idade do receptor e as comorbidades antes da aceitação do órgão.
 - Considerar a utilização de recursos, incluindo leitos de UTI, ventiladores, EPIs e suprimento de produtos sanguíneos (especialmente plaquetas e hemácias específicas) na decisão de prosseguir com o transplante de fígado.
 - Considerar os dados locais de prevalência de COVID-19 ao considerar a suspensão do transplante.
- Considere notificar os pacientes que a pandemia de COVID-19 pode afetar seu tempo de espera na lista de transplantados.
- Notificar os pacientes de que o acesso de familiares e visitantes a eles durante a internação pode ser limitado ou proibido.
- Examinar potenciais doadores quanto a exposição e sintomas clínicos / febre compatíveis com COVID-19 (independentemente dos resultados ou disponibilidade dos testes).³⁷
 - Alternativas para testes baseados em PCR, como radiografia de tórax, também podem ser consideradas.
- Triagem de potenciais receptores, com uma oferta aceitável de órgão, para sintomas de COVID-19/ febre antes de serem chamados de casa para transplante.
- Quando uma oferta de órgão estiver disponível, entre em contato com os potenciais receptores de transplante do hospital o mais tardiamente possível para minimizar a exposição ao ambiente hospitalar.
- Considere aceitar apenas enxertos com baixo risco de disfunção para minimizar as complicações e o tempo de permanência no pós-operatório.
- Considere testar receptores e doadores para SARS-CoV-2 antes do transplante, se o teste estiver disponível.
 - Considere o risco de falsos negativos, a prevalência da doença e o tempo necessário para obter o resultado do teste em sua área.
 - Revisar o máximo possível o histórico de doadores quanto a febre, sintomas respiratórios e achados radiográficos.
- Considere manter receptores alternativos de transplante em casa ou fora do centro de transplante.

- Considere suspender os programas de transplante hepático de doadores vivos durante a pandemia, exceto em pacientes pediátricos com insuficiência hepática aguda.³⁷
- 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 à pandemia o risco de vida dos pacientes que necessitam de transplante de fígado e nosso objetivo deve ser garantir um leito de UTI disponível 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 imunossuppressores durante a pandemia de COVID-19. No entanto, é possível que pacientes imunossuprimidos não apresentem risco aumentado de COVID-19 grave.¹⁷ No entanto, pacientes imunossuprimidos têm títulos virais mais altos e podem ser mais infectantes do que indivíduos imunocompetentes.³³
- O CMS esclareceu que os transplantes se enquadram no [Nível 3b](#) e não devem ser adiados.
- Outros aspectos a serem considerados em hospitais com alta prevalência de COVID-19 incluem o risco de transmissão nosocomial durante a internação para o transplante, a dificuldade em se realizar procedimentos ou obter outros recursos necessários ao tratamento de complicações e as limitações de visitas de familiares e cuidadores no período pós-operatório, o qual frequentemente requer grande engajamento dos cuidadores.
- Existe um momento no qual precisamos racionar quem receberá um transplante de fígado? Se sim, poderia ser necessário priorizar os pacientes com maior probabilidade de morrer na lista de espera e adiar aqueles que poderiam esperar mais.
- É provável que esses problemas surjam em muitos programas de transplante devido a necessidade de leitos limitados de UTI, ventiladores e produtos sanguíneos. Cada programa deverá estabelecer sua capacidade institucional para realizar o transplante de fígado e o processo para determinar se deve ou não prosseguir quando um órgão estiver disponível.
- As decisões devem ser tomadas em conjunto com os comitês de ética médica locais.²

Pacientes no Pós-Transplante Hepático

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.^{13,19,38}
- A imunossupressão pós-transplante não foi um fator de risco para mortalidade associado à SARS

(2002-2003) ou MERS (2012-presente).¹⁹

- É muito cedo para saber se pacientes pós-transplante hepático apresentam maior risco de COVID-19 grave. No entanto, pacientes imunossuprimidos são considerados de maior risco para infecções graves por SARS-CoV-2.
- A imunossupressão pode prolongar a dispersão viral em pacientes pós-transplante com COVID-19.³⁷

Recomendações

- Não reduza a imunossupressão nem pare o micofenolato nos pacientes no pós-transplante assintomáticos sem COVID-19 conhecido.
- 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-19.³⁷
- Minimizar as visitas pessoais de pacientes pós-transplante, maximizando o uso de telemedicina.
- Considere advogar por opções de trabalho remoto, com justificativas apropriadas para o trabalho ou afastamentos para pacientes pós-transplante e seus cuidadores primários.

Manejo de Pacientes em Uso de Agentes Imunossupressores

O que nós sabemos

- Os efeitos da imunossupressão na COVID-19 não estão bem estabelecidos.
- A rápida deterioração pulmonar na COVID-19 é devida a uma resposta com inflamação sistêmica/pulmonar associada ao aumento dos níveis séricos de IL-6, IL-8 e TNF- α .³⁹
- O papel potencial dos corticosteróides na prevenção da progressão da COVID-19 leve a pneumonia grave é desconhecido.
- A Organização Mundial da Saúde recomenda evitar corticosteróides para o tratamento de COVID-19 a menos que indicado para outro propósito terapêutico.⁴⁰
- Reduzir a dose ou interromper os imunossupressores pode causar uma recidiva em um paciente com hepatite autoimune ou precipitar rejeição aguda em um receptor de transplante hepático.

Recomendações

- Em pacientes imunossuprimidos para tratamento de doença hepática **sem** COVID-19: não faça ajustes antecipados dos medicamentos ou dosagens dos imunossupressores.
- Em pacientes imunossuprimidos para tratamento de doença hepática **com** COVID-19:
 - Considere minimizar a dose se prednisona em altas doses, mas mantenha uma dose suficiente para evitar insuficiência adrenal.
 - Considere reduzir as doses de azatioprina ou micofenolato, especialmente no cenário de linfopenia, febre ou agravamento da pneumonia atribuída à COVID-19.
 - Considere reduzir, mas não interromper a dose diária de inibidor de calcineurina, especialmente no quadro de linfopenia, febre ou piora do status pulmonar atribuído à COVID-19.
 - Uma abordagem de manejo de receptores de transplante hepático com COVID-19 é mostrada na [Figura 3](#).
- Iniciar terapia imunossupressora em pacientes com doença hepática com ou sem COVID-19 que

têm fortes indicações para o tratamento da doença de base (por exemplo, hepatite autoimune, rejeição de enxertos).

- Em pacientes com COVID-19, tenha cuidado ao iniciar prednisona, prednisolona ou outras terapias imunossupressoras em que o benefício potencial pode ser superado pelos riscos (por exemplo, hepatite associada ao álcool).

Pacientes Internados

O que nós sabemos

- Profissionais de saúde e outros funcionários do hospital correm risco de COVID-19.⁷
- Os profissionais de saúde com SARS-CoV-2 podem transmitir o vírus para pacientes e entre si, e devem permanecer fisicamente longe do trabalho até serem liberados pelas autoridades de saúde locais.
- Minimizar as interações entre profissionais de saúde e entre profissionais de saúde e pacientes é fundamental para reduzir a disseminação do SARS-CoV-2. Minimizar o transporte de pacientes intra-hospitalar e entre estabelecimentos de saúde pode reduzir a propagação de SARS-CoV-2.

Recomendações

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

- Idealmente, nenhum visitante deve ser permitido nos quartos dos pacientes, exceto em circunstâncias específicas de cuidados paliativos ou quando um paciente recebe alta após o transplante.
- Identifique imediatamente cuidadores e representantes legais (e colete seus contatos de emergência) para fornecer consentimento informado se um paciente estiver sedado e assim permitir o fornecimento de atualizações regulares de status, enquanto os visitantes não são permitidos nos quartos dos pacientes.
- Considere cuidadosamente e minimize todas as solicitações de imagem e procedimentos em pacientes, incluindo coletas de sangue. Solicite apenas exames essenciais para o atendimento, a fim de reduzir a utilização de recursos institucionais, incluindo transporte intra-hospitalar de pacientes.
- Considere desenvolver uma política para revisão e triagem de transferências de pacientes internados. Por exemplo, considere aceitar para transferência apenas pacientes com insuficiência hepática aguda ou com necessidade urgente de avaliação do transplante hepático durante a internação.
 - Considere aceitar apenas a transferência de pacientes com necessidade única de intervenção no centro de transplante.
 - Evitar internação direta de pacientes com febre e sintomas respiratórios, particularmente a admissão em uma unidade de transplante
- Considere avaliar pacientes com doença hepática para COVID-19 se eles desenvolverem encefalopatia hepática de início recente ou outra descompensação aguda.
- Tenha um limiar baixo para o manejo agressivo das vias aéreas em pacientes com COVID-19 e doenças pulmonares como hidrotórax hepático, hipertensão portopulmonar ou síndrome hepatopulmonar.
- Realize a avaliação e planejamento das necessidades de acompanhamento antes da alta do paciente para determinar a possibilidade de acompanhamento por telefone ou telemedicina e incentivando o monitoramento precoce por meios não-presenciais com o objetivo de reduzir as visitas presenciais precoces pós-alta.
 - Considere visita médica domiciliar ou cuidados de enfermagem em *home-care* para coletas frequentes de sangue necessárias após alta hospitalar no pós-transplante.
- Coordene com serviços ambulatoriais o planejamento de admissão e alta para prevenir admissões desnecessárias e reduzir readmissões não planejadas após a alta.
- Pacientes com disseminação viral ativa na alta [devem permanecer isolados em casa](#) devendo serem tomadas as devidas precauções para cuidadores ou familiares que moram com o paciente.
- Considere a capacidade dos centros de reabilitação locais de aceitar pacientes complexos uma vez que o número de leitos pode ficar limitado durante a pandemia do COVID-19.
 - Verifique a possibilidade de melhorar as condições de cuidados em casa ainda durante a admissão para agilizar a alta.

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

O que nós sabemos

- Atualmente, não existem terapias aprovadas pelo FDA para prevenir ou tratar a COVID-19.
- Muitas terapêuticas em investigação ou *off label* para COVID-19 podem ser hepatotóxicas ([Tabela 2](#)).

- Um estudo controlado, randomizado e aberto, de lopinavir-ritonavir vs. tratamento padrão em adultos hospitalizados com COVID-19 grave não mostrou benefício clínico.⁴¹
 - O tratamento foi interrompido precocemente em alguns pacientes em uso de lopinavir-ritonavir devido a efeitos adversos.
- O ritonavir é um potente inibidor do CYP3A4, que está envolvido no metabolismo de inibidores da calcineurina, sirolimus e everolimus.
 - O uso de ritonavir requer redução na dose de tacrolimus para 1/20-1/50 dos valores basais devido a interação medicamentosa.
- O remdesivir é um análogo de nucleotídeo com atividade demonstrada contra SARS-CoV e MERS-CoV em células cultivadas, camundongos e primatas não humanos e, mais recentemente, contra SARS-CoV-2 em linhas celulares humanas.^{42,43}
 - Remdesivir está sendo testado em pacientes hospitalizados com COVID-19 moderado a grave em ensaios clínicos randomizados.⁴⁴ Dados de uso compassivo são encorajadores, mas mais estudos são necessários.^{45,46}
- Drogas direcionadas ao receptor de IL-6 estão sendo testadas apenas em pacientes hospitalizados com a COVID-19 moderada a grave.
- Foi demonstrado que a hidroxicloroquina (um análogo da cloroquina com um melhor perfil de segurança) têm atividade anti-SARS-CoV-2 *in vitro*.⁴⁷
 - Um estudo de braço único da França de 20 pacientes com COVID-19 que foram tratados com hidroxicloroquina com ou sem azitromicina em comparação com 16 controles não randomizados relatou *swabs* nasofaríngeos negativos para a PCR de SARS-CoV-2 em 70% do grupo tratado em comparação com 12,5% dos controles.⁴⁸
 - Um estudo da França relatou que a combinação de hidroxicloroquina e azitromicina não foi associada à recuperação clínica ou depuração viral e 4 dos 11 pacientes interromperam a terapia devido ao intervalo QT prolongado.⁴⁹
 - O CDC emitiu recentemente um [alerta](#) sobre o perigo do uso do fosfato de cloroquina não-farmacêutico, um produto químico disponível comercialmente para uso em aquários, que foi usado para tratar COVID-19. Um indivíduo morreu após o uso de cloroquina não-farmacêutica e outro ficou gravemente doente com sintomas gastrointestinais e alterações no sistema de condução cardíaca.
- A transfusão de plasma convalescente é promissora para o tratamento de pacientes críticos com COVID-19.^{50,51}
 - O FDA recentemente [anunciou](#) que está facilitando o acesso ao plasma convalescente para pacientes com COVID-19 grave por meio de seu novo processo de avaliação emergencial de novas drogas experimentais.
- O 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.⁵²
 - 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.⁵³
 - O Conselho de Hipertensão da [Sociedade Européia de Cardiologia](#) destacou a falta de evidências demonstrando efeitos nocivos de IECAs e BRAs no cenário da COVID-19 e recomenda que os pacientes continuem com suas terapias anti-hipertensivas, incluindo IECAs e BRAs.

Recomendações

- Monitorar estudos de abordagens antivirais e imunomoduladoras do COVID-19 registrados no clinicaltrials.gov do NIH.
- As evidências disponíveis atualmente não suportam o uso de lopinavir-ritonavir para tratamento de COVID-19.
- Hidroxicloroquina com ou sem azitromicina não é recomendada rotineiramente e pode ser associada a eventos adversos graves, como prolongamento do intervalo QT.
- Pacientes recebendo IECA e BRA devem permanecer em uso, mesmo no cenário de COVID-19.
- Acetaminofeno em dose diária ≤ 2 g / d é o analgésico e antipirético preferido para pacientes com COVID-19 confirmada ou suspeita. AINEs também podem ser usados ou continuados [se necessário](#).
- Consulte o documento do Grupo de Interações Medicamentos da Universidade de Liverpool em [Interações com Terapias Experimentais para COVID-19](#).

Procedimentos

O que nós sabemos

- Existe potencial para transmissão fecal-oral de SARS-CoV-2^{1,4,22,46} e o vírus é detectado em saliva.^{1,22,54}
- Várias sociedades recomendaram fortemente o reagendamento de procedimentos não urgentes.
- As Sociedades Conjuntas de Gastroenterologia [recomendam](#) “considerar fortemente o reagendamento de procedimentos endoscópicos eletivos”.
- A [CMS](#), o [US Surgeon General](#) e o [Colégio Americano de Cirurgiões](#) recomendam adiar cirurgias eletivas.
- Os procedimentos endoscópicos devem ser considerados geradores de aerossol.⁵⁵
- Procedimentos endoscópicos não urgentes devem ser reagendados para reduzir o risco de transmissão da doença por paciente assintomáticos, reduzir o uso de EPIs e reduzir admissões hospitalares.⁵⁵
- 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.⁵⁶

Recomendações

- Cancelar todos os procedimentos eletivos / não urgentes (por exemplo, endoscopia, biópsia hepática, elastografia hepática transitória).⁵⁵
- 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 podem ser necessários, por exemplo, biópsia hepática para descartar rejeição ou diagnosticar hepatite autoimune, 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).
- Máscaras N95 (ao contrário de máscaras cirúrgicas) e luvas duplas devem ser usadas durante a realização de procedimentos endoscópicos.⁵⁶
 - As máscaras N95 podem precisar ser reutilizadas dependendo da situação local.
 - Tocas podem ser usados o dia inteiro, a menos que estejam visivelmente sujas.

- Os óculos (pessoais ou descartáveis) devem ser limpos com um pano embebido em álcool entre os atendimentos dos casos.
- Óculos descartáveis devem ser descartados apenas no final do dia, a menos que estejam visivelmente sujos. Nesse caso, ele deve ser descartado imediatamente.
- Considere limitar o envolvimento de residentes/pós-graduandos em endoscopias e outros procedimentos para reduzir uso de EPIs.⁵⁵
- 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

- Limite as atividades dos ensaios clínicos àqueles ensaios clínicos essenciais, definidos como os que incluem ou acompanham pacientes com condições potencialmente fatais ou graves para os quais a participação no ensaio clínico apresenta clara perspectiva de beneficiar diretamente o paciente. Pacientes já incluídos em ensaios clínicos que estão em avaliação de segurança e eficácia são contemplados nesta definição.
 - Continue visitas da pesquisa presenciais para participantes já incluídos em ensaios clínicos essenciais se necessário para a segurança do paciente e/ou se a participação no ensaio clínico for parte integral do plano terapêutico do paciente.
 - O médico do estudo – em comunicação com a equipe do estudo, o médico do paciente, o paciente e sua família – deve avaliar cuidadosamente a necessidade e riscos de uma visita presencial.
- Não inicie novos ensaios clínicos no momento exceto aqueles que se enquadram na definição de ensaio clínico essencial.

- Considere fortemente não incluir novos participantes em ensaios clínicos em andamento a não ser que este se enquadre na definição de ensaio clínico essencial.
 - Adie todas as outras visitas de pesquisa clínica presenciais.
- A equipe de pesquisa deve se esforçar 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 trabalhar remotamente, exceto se a sua presença for necessária para a condução do estudo com segurança.
- Discuta com as organizações de pesquisa clínica e patrocinadores do estudo opções para realização de visitas do estudo por telemedicina.
- Os investigadores principais devem notificar os patrocinadores comerciais que o início de novos ensaios clínicos não-essenciais e a inclusão de pacientes em ensaios clínicos não-essenciais em andamento devem ser temporariamente adiados.
- Providencie para que as medicações da pesquisa sejam enviadas para os participantes pelo patrocinador do estudo se a farmácia da pesquisa estiver indisponível.
- Políticas institucionais sobre pesquisa clínica podem ser mais restritivas e devem prevalecer sobre as recomendações aqui contidas.
- Pesquisas laboratoriais/básicas também podem ser restringidas de acordo com políticas locais.

Residentes/Pós-graduandos

O que nós sabemos

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

Recomendações

- Garanta recursos adequados para todos os residentes/pós-graduandos, incluindo EPIs apropriados para o ambiente clínico.

- Envie residentes/pós-graduandos apenas para locais participantes que garantam a segurança deles e dos pacientes.
- Garanta supervisão adequada para residentes/pós-graduandos trabalhando remotamente se eles estiverem realizando atividades de atendimento de pacientes (visitas telefônicas/telemedicina).
- Mude todas as conferências educacionais para conferências virtuais.
- Considere designar residentes/pós-graduandos para atividades indiretas de atendimento aos pacientes e/ou visitas de telemedicina.
- Considere supervisão remota de residentes/pós-graduandos monitorizando simultaneamente o atendimento aos pacientes através de tecnologia de telecomunicação apropriada.

Protegendo Profissionais de Saúde e Utilização da Força de trabalho

O que nós sabemos

- A taxa de infecção de trabalhadores de saúde por SARS-CoV-2 pode ser de até 20%, como relatado na Itália.⁷
- Além de proteger nossos pacientes, os trabalhadores de saúde devem agir para prevenir infecções dentro e fora dos locais de atendimento aos pacientes.
- Devemos nos esforçar para evitar a perda de trabalhadores de saúde devido a doença ou a quarentena, mas planos devem ser elaborados para reduzir os efeitos da falta de força de trabalho durante a pandemia.

Dado o potencial de disseminação por aerossol do SARS-CoV-2, assim como por gotícula, o uso de máscaras N95 ou outros respiradores são essenciais no cuidado de pacientes suspeitos ou confirmados para COVID-19.⁵⁷ Ainda não se sabe se máscaras cirúrgicas protegem indivíduos sadios contra a infecção, mas dados sugerem que, quando utilizadas por pessoas infectadas, exista uma redução do risco de transmissão (controle da fonte).⁵⁸ Também é desconhecido se máscaras cirúrgicas são capazes de reduzir o risco de transmissão por trabalhadores de saúde assintomáticos para pacientes ou outros trabalhadores da saúde.

Recomendações

- Cancele todas as reuniões presenciais (incluindo reuniões pequenas) e mude-as para reuniões virtuais.
- Pratique distanciamento social mesmo em reuniões, ex.: mantenha uma cadeira vazia entre cada pessoa.
- Considere turnos de trabalho em horários distintos para médicos, enfermeiros, demais profissionais de saúde e outros funcionários.
- Crie uma escala de cobertura para médicos e cirurgiões em caso de quarentena ou doença.
- Considere designar pessoal de backup para funcionários em posições de liderança.
- Considere medir a temperatura de todos os funcionários quando estes chegarem ao local de trabalho. Deve haver política de tolerância zero para se apresentar ao trabalho com febre ou sintomas de COVID-19.
- Todos os trabalhadores de saúde devem utilizar máscaras cirúrgicas enquanto permanecerem em ambientes de cuidado ao paciente.

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-19.⁵⁹⁻⁶¹
- 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.⁶²
- O Departamento de Saúde e Serviços Humanos [Escritório de Direitos Civis](#) anunciou que não iria impor penalidades pelo uso de boa fé da telemedicina durante a emergência de saúde pública da COVID-19, mesmo que as tecnologias de comunicação remota utilizadas para isso possam não cumprir plenamente os requisitos da Lei de Portabilidade e Responsabilidade do Seguro de Saúde (HIPAA).
- O Medicare atualmente irá reembolsar consultas telefônicas e por telemedicina tanto para pacientes [novos quanto para aqueles já estabelecidos](#).
- Profissionais podem cobrar pelas consultas de telemedicina o mesmo valor das consultas presenciais.
- A CMS [temporariamente suspendeu](#) os requisitos do Medicare e Medicaid de que médicos e profissionais não-médicos sejam licenciados no estado no qual prestam seus serviços.
- 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.
- 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.

Membros do Grupo de Trabalho de COVID-19 da AASLD

Oren K. Fix, MD, MSc, FAASLD
Swedish Medical Center, Seattle, WA

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

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

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

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

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

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

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

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

Elizabeth C. Verna, MD, MS
Columbia University, New York, NY

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

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

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

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”)
- [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)

Recursos Úteis

- 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 Clínicos de Produtos Médicos Durante a Pandemia de COVID-19
- [Guia de Ensaio Clínicos 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 Conavirus (COVID-19)
- [Recomendações da CMS sobre Cirurgias Eletivas em Adultos](#) e Procedimentos:
- [Mensagem conjunta das Sociedades de Gastroenterologia](#) – Mensagem aos Gastroenterologistas e Prestadores de Cuidados em Gastroenterologia
- Mensagem conjunta das Sociedades de Gastroenterologia sobre [Telemedicina](#)
- Documento do Grupo de Interações Medicamentosas da Universidade de Liverpool sobre [Interações com Terapias Experimentais para COVID-19](#)

Tabelas

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

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

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

Tabela 2. Tratamentos Experimentais para COVID-19

	Agente (Via/mecanismo)	População alvo	Segurança	Eficácia*
Agentes Antivirais	Remdesivir (IV/análogo de nucleotídeo)	Moderado- Grave	Náuseas/vômitos Elevação de ALT grau 1-2 Acúmulo de veículo da droga em lesão renal aguda <i>Exclusões:</i> TFG <30-50 mL/min AST ou ALT >5x LSN	Experimental Ensaio clínico randomizado vs placebo e protocolos de uso compassivo Previamente testado em Ebola Poucas IDs esperadas
	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 ⁵²
	Lopinavir-ritonavir (oral/inibidor de protease do HIV)	Grave	Substrato de CYP3A4 IDD grave com ICN 13% de descontinuação precoce por efeitos colaterais	Aprovado pelo FDA para HIV Sem aumento de sobrevida em ensaio clínico randomizado vs tratamento padrão por 14 dias
	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	Aprovado pelo FDA para lúpus/artrite reumatóide/malária Disponível para uso emergencial Pode atuar reduzindo endocitose mediada por receptor ECA2 ou inibindo acidificação endosomal
	Cloroquina (oral/proteínas do hospedeiro)	Moderado- Grave	Prolongamento de QTc Náuseas e vômitos <i>Exclusões:</i> QTc >415 ms Cardiomiopatia Deficiência de G6PD	Aprovado pelo FDA para malária Pode atuar reduzindo endocitose mediada por receptor ECA2 ou inibindo acidificação endosomal Reduziu progressão da doença e duração dos sintomas na China

	Azitromicina (oral/proteínas do hospedeiro)	Moderado- Grave	Substrato de CYP3A4 IDD moderada com ICN Hepatite colestática rara <i>Exclusão:</i> QTc >415 ms	Aprovada pelo FDA para infecções bacterianas Combinação com hidroxicloroquina em número limitado de pacientes
Agentes Imunomoduladores	Tocilizumabe (IV/antagonista de receptor de IL-6 monoclonal)	Grave (Altos níveis de IL-6)	Aumento de ALT grau 1-2 20%-40% Aumento de ALT grau 3+ 1%-2% Insuficiência hepática aguda <1% Neutropenia 3% Plaquetopenia 2% Infecções oportunistas <i>Exclusões:</i> Neutrófilos <2.000/m ³ Plaquetas <100.000/m ³ ALT >5 xLSN	Aprovado pelo FDA para AR Dose: 8 mg/kg
	Sarilumabe (SC/anticorpo monoclonal)	Grave (Altos níveis de IL-6)	Aumento de ALT grau 1-2 15%-25% Neutropenia 5% Plaquetopenia 1% <i>Exclusões:</i> Neutrófilos <2.000/m ³ Plaquetas <150.000/m ³ ALT >5 xLSN	Aprovado pelo FDA para AR Em teste como formulação IV
	Siltuximabe (IV/ anticorpo monoclonal)	Grave (Altos níveis de IL-6)	Aumento de ALT grau 1-2 Rash 30% Plaquetopenia 9% <i>Exclusões:</i> ALT >5 xLSN	Aprovado pelo FDA para doença de Castleman
	Plasma convalescente (IV/ anticorpos neutralizantes)	Pneumonia grave ou com risco de vida	TRALI potencial/ anafilaxia Monitorização em UTI necessária Necessário rastrear doador para patógenos transmissíveis	Experimental Infusão <i>open label</i> de 400 mL de plasma em 5 pacientes e 200 mL de plasma em 10 pacientes Encontrar doadores com atividade IgG neutralizante não está bem estabelecido Reservada para casos graves/com risco de vida

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

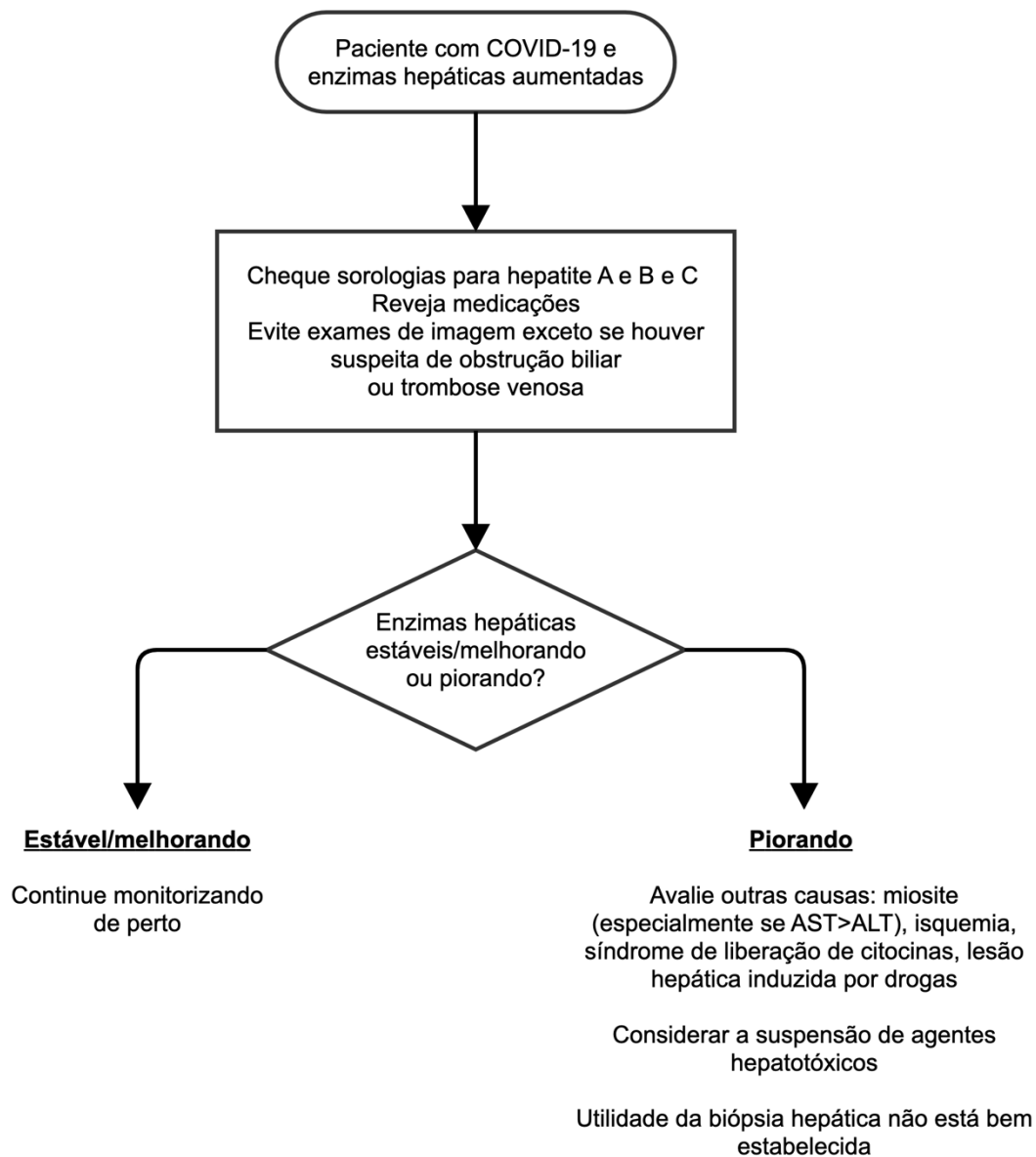
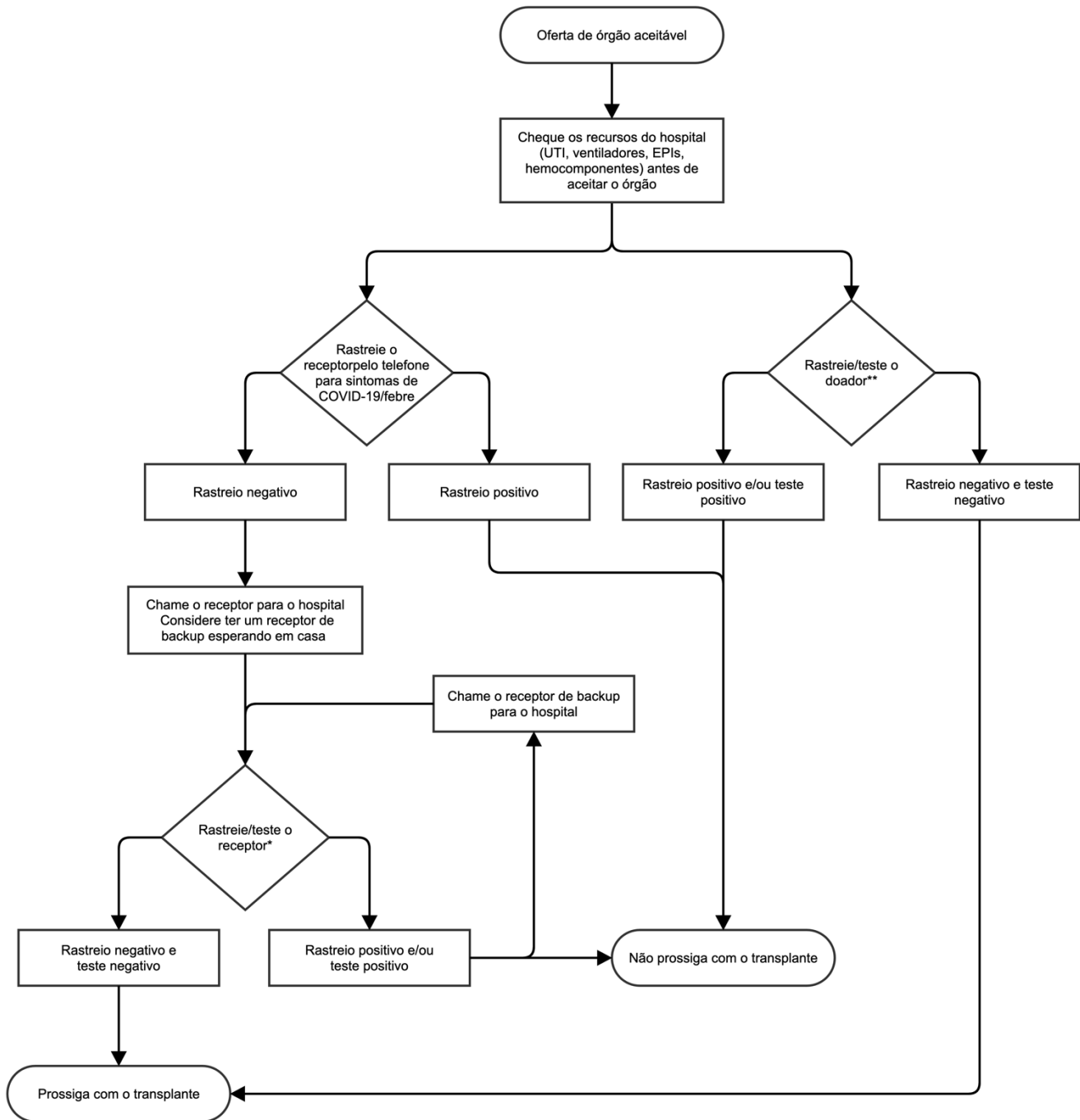


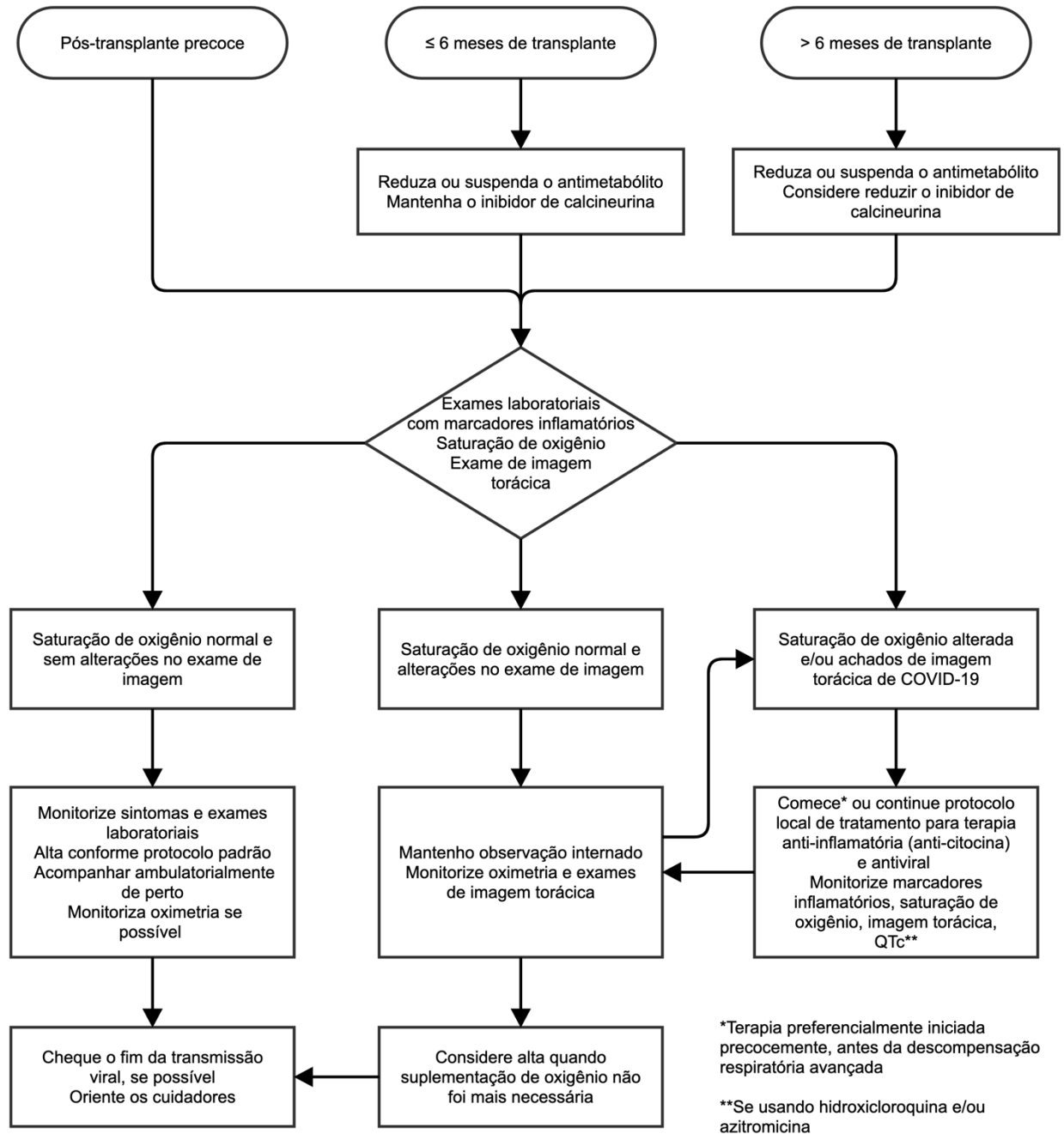
Figura 2. Abordagem para Oferta de Órgão para Transplante Hepático



*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



References

1. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020 February 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
2. Chopra V, Toner E, Waldhorn R, Washer L. How should U.S. hospitals prepare for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *Ann Intern Med* 2020 March 11. doi: 10.7326/M20-0907. [Epub ahead of print]
3. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Cleaning and disinfection for community facilities. Published February 11, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/organizations/cleaning-disinfection.html>. Accessed April 2020.
4. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020 April. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055. [Epub ahead of print]
5. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 March 19. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2. [Epub ahead of print]
6. Chen C, Gao G, Xu Y, Pu L, Wang Q, Wang L, et al. SARS-CoV-2-positive sputum and feces after conversion of pharyngeal samples in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020 March 30. doi: 10.7326/M20-0991. [Epub ahead of print]
7. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: What next? *Lancet* 2020 March 13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9. [Epub ahead of print]
8. 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 March 30. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5. [Epub ahead of print]
9. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003 November 27;426:450–454.
10. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv* 2020 February 4. doi: 10.1101/2020.02.03.931766. [Epub ahead of print]
11. 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.
12. Fan Z, Chen L, Li J, Tian C, Zhang Y, Huang S, et al. Clinical features of COVID-19 related liver damage. *MedRxiv* 2020 February 28. doi: 10.1101/2020.02.26.20026971. [Epub ahead of print]
13. 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 15;395:497–506.
14. Xu L, Liu J, Lu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int* 2020 March 14. doi: 10.1111/liv.14435. [Epub ahead of print]
15. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: Management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 March 4. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1. [Epub ahead of print]

16. Wander P, Epstein M, Bernstein D. COVID-19 presenting as acute hepatitis. *Am J Gastroenterol*. Published April 2020.
https://journals.lww.com/ajg/Documents/COVID19_Bernstein_et_al_AJG_Preproof.pdf. Accessed April 2020.
17. 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 February 28. doi: 10.1097/CM9.0000000000000775. [Epub ahead of print]
18. 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 March 18. doi: 10.1056/NEJMc2005073. [Epub ahead of print]
19. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. *Liver Transpl* 2020 March 20. doi: 10.1002/lt.25756. [Epub ahead of print]
20. 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.
21. 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 March 15;49. doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193. [Epub ahead of print]
22. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology* 2020 March 3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054. [Epub ahead of print]
23. Ji D, c E, Xu J, Zhang D, Cheng G, Wang Y, et al. Implication of non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) in patients with COVID-19: A preliminary analysis. *Journal of Hepatology* 2020 April. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.044. [Epub ahead of print]
24. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Groups at higher risk for severe illness. Published February 11, 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>. Accessed April 2020.
25. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020 March 14. doi: 10.2214/AJR.20.23034. [Epub ahead of print]
26. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology* 2020 February 26. doi: 10.1148/radiol.2020200642. [Epub ahead of print]
27. 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 April 2020.
28. 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.
29. 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. doi: 10.1001/jama.2020.3786. [Epub ahead of print]
30. US Food and Drug Administration. Qualitative detection of nucleic acid from the SARS-CoV-2 virus in direct nasal, nasopharyngeal or throat swabs and nasal, nasopharyngeal or throat swabs eluted in viral transport media from individuals who are suspected of COVID-19 by their healthcare

- provider. Published March 27, 2020. <https://www.fda.gov/media/136522/download>. Accessed April 2020.
31. 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 April 2020.
 32. 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.
 33. 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. doi: 10.1001/jama.2020.2565. [Epub ahead of print]
 34. 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.
 35. Rich NE, John BV, Parikh ND, Rowe I, Mehta N, Khatri G, et al. Hepatocellular carcinoma demonstrates heterogeneous growth patterns in a multi-center cohort of patients with cirrhosis. *Hepatology* 2020 February 4. doi: 10.1002/hep.31159. [Epub ahead of print]
 36. Reuters. Loss of taste, smell key COVID-19 symptoms: British Scientists' Study. *The New York Times*. Published March 31, 2020. <https://www.nytimes.com/reuters/2020/03/31/world/europe/31reuters-health-coronavirus-taste.html>. Accessed April 2020.
 37. 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 April 2020.
 38. 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 April 9. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30116-3. [Epub ahead of print]
 39. Gong J, Dong H, Xia Q, Huang Z, Wang D, Zhao Y, et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. *MedRxiv* 2020 February 27. doi: 10.1101/2020.02.25.20025643. [Epub ahead of print]
 40. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance. Published March 13, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed April 2020.
 41. 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 March 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print]
 42. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017 June 28;9:eaal3653.
 43. 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.

44. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat Rev Drug Discov* 2020;19:149–150.
45. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 April 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016. [Epub ahead of print]
46. 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 05;382:929–936.
47. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020 March 9. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]
48. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: Results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020 March 20. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [Epub ahead of print]
49. Molina J, Delaugerre C, Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020 March 30. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006. [Epub ahead of print]
50. 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. doi: 10.1001/jama.2020.4783. [Epub ahead of print]
51. 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 6. doi: 10.1073/pnas.2004168117. [Epub ahead of print]
52. 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.
53. 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.
54. To KK-W, Tsang OT-Y, Chik-Yan Yip C, Chan K-H, Wu T-C, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis* 2020 February 12. doi: 10.1093/cid/ciaa149. [Epub ahead of print]
55. Soetikno R, Teoh AYB, Kaltenbach T, Lau JYW, Asokkumar R, Cabral-Prodigalidad P, et al. Considerations in performing endoscopy during the COVID-19 pandemic. *Gastrointest Endosc* 2020 March 27. doi: 10.1016/j.gie.2020.03.3758. [Epub ahead of print]
56. Sultan S, Lim J, Altayar O, Davitkov P, Feuerstein J, Siddique S, et al. AGA Institute rapid recommendations for gastrointestinal procedures during the COVID-19 pandemic. *Gastroenterology* 2020 March 31. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.072. [Epub ahead of print]
57. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera V, Morwitzer MJ, Creager H, Santarpia GW, et al. Transmission potential of SARS-CoV-2 in viral shedding observed at the University of Nebraska Medical Center. *MedRxiv* 2020 March 26. doi: 10.1101/2020.03.23.20039446. [Epub ahead of print]

58. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan K-H, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nature Medicine* 2020 April 3. doi: 10.1038/s41591-020-0843-2. [Epub ahead of print]
59. 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 April 2020.
60. Keesara S, Jonas A, Schulman K. Covid-19 and health care's digital revolution. *N Engl J Med* 2020 April 2. doi: 10.1056/NEJMp2005835. [Epub ahead of print]
61. Serper M, Cubell AW, Deleener ME, Casher TK, Rosenberg DJ, Whitebloom D, et al. Telemedicine in liver disease and beyond: can the COVID-19 crisis lead to action? *Hepatology* 2020 April. doi: 10.1002/hep.31276. [Epub ahead of print]
62. 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 April 2020.

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 Caçado, 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)