

Análise dos impactos da COVID-19 no transplante hepático

Analysis of the impact of COVID-19 on liver transplantation

DOI:10.34119/bjhrv3n6-140

Recebimento dos originais:03/10/2020

Aceitação para publicação:30/11/2020

Natalia Brito Feu

Acadêmica do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM

Endereço: Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luíza - Vitória – ES. CEP: 29045-402

E-mail: feunatalia@gmail.com

Júlia Antunes Rizzo Bicalho

Acadêmica do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM

Endereço: Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luíza - Vitória – ES. CEP: 29045-402

E-mail: antunesrb.julia@gmail.com

Eliane Ribas Tameirão da Silva

Acadêmica do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM

Endereço: Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luíza - Vitória – ES. CEP: 29045-402

E-mail: elianeribas@me.com

Matheus Dias Caprini

Acadêmico do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM)

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM

Endereço: Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luíza - Vitória – ES. CEP: 29045-402

E-mail: md.caprini@gmail.com

Mariana Poltronieri Pacheco

Doutorado em Ciências em Gastroenterologia pela FMUSP-SP em andamento

Especialista em Hepatologia (FMUSP-SP)

Professora de Semiologia e Gastroenterologia da EMESCAM

Instituição: Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM

Endereço: Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Luíza - Vitória – ES. CEP: 29045-402

E-mail: mariana.pacheco@emescam.br

RESUMO

Introdução: O transplante hepático é o tratamento de escolha para pacientes com algumas hepatopatias. Apesar da imunossupressão a que são submetidos os receptores de órgãos sólidos representar importante fator de risco para infecções de etiologia viral, a COVID-19 apresentou evolução discrepante nestes pacientes. A pandemia causada pelo novo coronavírus teve grande impacto nos transplantes de órgãos sólidos de modo global, e não se restringiu apenas a aspectos de doadores ou destinatários, mas também à disponibilidade de recursos da saúde, uma vez que os sistemas encontraram-se saturados para manejo dos pacientes com COVID-19. **Objetivo:** Avaliar, de forma narrativa, os principais impactos da pandemia da COVID-19 sobre os transplantes hepáticos, a nível nacional e global, discutindo desde o atual cenário dos transplantes de fígado até o quadro clínico e manejo dos pacientes transplantados infectados pelo SARS-CoV-2. **Métodos:** Estudo não experimental, descritivo, do tipo revisão bibliográfica narrativa. **Discussão:** Observou-se reduções drásticas dos transplantes de doadores cadavéricos na França e nos Estados Unidos, correspondendo a 90,6% e 51,1% respectivamente. O Brasil teve redução de 7,9%. O quadro clínico da COVID-19 em pacientes pós-transplante hepático ocorre de modo semelhante à população geral. No que diz respeito ao índice de mortalidade, a taxa entre os transplantados ficou em torno de 4,8%, dado que corresponde ao índice observado na população em geral. Supõe-se que a gravidade da COVID-19 está associada a um estado hiper inflamatório, e portanto, a terapia imunossupressora poderia apresentar benefícios na evolução do quadro. No que diz respeito ao manejo desses pacientes, o principal desafio encontrado é a manutenção dos imunossupressores, que devem ser mantida em casos leves e possivelmente reduzidos a partir de casos moderados. As recomendações das Sociedades de Transplantes e dos guidelines sugerem que há segurança na realização do transplante hepático durante a pandemia da COVID-19, sendo discutidos riscos e benefícios em cada equipe. **Conclusão:** Conclui-se que as informações ainda se mostram insuficientes e há necessidade de mais estudos a respeito do tema para direcionar de forma mais efetiva as decisões relacionadas ao risco-benefício da realização do transplante hepático diante do atual cenário e padronizar o manejo adequado desses pacientes.

Palavras-chave: Transplante hepático, COVID-19, Imunossupressores, Revisão bibliográfica.

ABSTRACT

Introduction: Liver transplantation is the choice of treatment for patients with some liver diseases. Despite the fact that the immunosuppression following the organ transplant may represent an important risk factor for viral infections, COVID-19 showed a heterogeneous evolution in these patients. The pandemic caused by the new coronavirus had a significant impact on solid organ transplants globally, a fact that was not restricted solely on aspects of donors or recipients, but also by the availability of health resources, since the systems were saturated by the management of patients with COVID-19. **Objective:** To discuss in a narrative review the main impacts of COVID-19 pandemic on liver transplants, nationally and globally, enrolling the current scenario of liver transplant and the clinical conditions and management of transplant recipients infected by SARS-CoV-2. **Methods:** Non-experimental, descriptive and narrative bibliographic review. **Discussion:** Drastic reductions in transplants from deceased donors were observed in France and the United States, corresponding to 90.6% and 51.1% respectively. Brazil had a 7.9% reduction. The clinical presentations of COVID-19 in post-liver transplant patients occur similarly to the general population. Regarding the mortality rate, the rate among transplant recipients was around 4.8%, also similar to the rate observed in the general population. It is assumed that the severity of COVID-19 is associated with a cytokine storm, and therefore, immunosuppressive therapy could have benefits on the evolution of the disease. Concerning the management of these patients, the main challenge relies on the maintenance of the immunosuppressants, which should be maintained

in almost all mild cases and possibly reduced in moderate and severe cases. The recommendations of the Transplantation Societies and the guidelines suggest that there is a safe way to perform liver transplantation during the COVID-19 pandemic, and the risks and benefits should be discussed by each team. Conclusion: It is possible to conclude that the data are still insufficient and there is need for further studies on the subject to effectively direct decisions related to the risks and benefits of performing liver transplantation in the current scenario and also standardize the proper management of these patients.

Keywords: Liver transplantation, COVID-19, Immunosuppressants drugs, Bibliographic review.

1 INTRODUÇÃO

A pandemia causada pelo novo coronavírus é uma emergência de saúde pública. O vírus, denominado SARS-CoV-2, é extremamente contagioso e em alguns casos pode levar a doença com rápida progressão para síndrome respiratória aguda grave (SARS).¹ O primeiro caso reportado ocorreu em Wuhan, na China, em dezembro de 2019 e, em março de 2020, com a propagação da epidemia, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou o estado de pandemia.² É observado que a faixa etária acima de 60 anos e a presença de comorbidades, como diabetes, hipertensão arterial, obesidade, doenças cardíacas e pulmonares, constituem fatores de risco para mortalidade nos pacientes infectados pelo vírus.³ Desde o relato do primeiro caso de COVID-19 no Brasil, na cidade de São Paulo, as autoridades de saúde direcionaram maior atenção para possível contaminação de populações selecionadas de pacientes, sobretudo para pacientes em estado de imunossupressão, como receptores de transplante de órgãos sólidos.¹

O transplante hepático é o tratamento de escolha para pacientes com determinadas hepatopatias como, por exemplo, cirrose descompensada, insuficiência hepática fulminante e carcinoma hepatocelular.⁴ Nesses pacientes é necessária a utilização de drogas imunossupressoras para a prevenção da rejeição do fígado transplantado, redução da morbidade, das taxas de mortalidade e de novas hospitalizações.⁵ O fígado transplantado se torna parcialmente tolerante a lesão imunomediada, sendo raros os pacientes que alcançam a manutenção sem uso de medicamentos imunossupressores. Dessa forma, na maior parte dos casos, é preciso manter a imunossupressão durante toda a vida.⁵ Apesar da imunossupressão em receptores de órgãos sólidos representar importante fator de risco para infecções de etiologia viral, a COVID-19 apresentou evolução discrepante nestes pacientes.⁶ O surgimento da COVID-19 impactou nos transplantes de órgãos sólidos de modo global, e não se restringiu apenas a questões sobre doadores ou destinatários, mas também à utilização de recursos da saúde, uma vez que os sistemas encontraram-se saturados para manejo do coronavírus.⁷

Diante do contexto atípico no que diz respeito ao transplante de órgãos sólidos e das mudanças constantes nas informações acerca da doença causada pelo SARS-CoV-2, esta revisão de literatura tem objetivo de avaliar os diferentes aspectos do impacto da pandemia no panorama do transplante hepático e no paciente transplantado. Os aspectos estudados incluem: o comportamento da curva de número de transplantes hepáticos realizados no Brasil e no mundo, as manifestações clínicas da doença no paciente transplantado, o manejo dos pacientes transplantados infectados pelo coronavírus, as interações medicamentosas dos imunossuppressores com as drogas em estudo para tratamento da infecção pelo SARS-CoV-2 e as recomendações determinadas pelos serviços que mantiveram com êxito a realização dos transplantes durante a pandemia.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo não experimental, descritivo, do tipo revisão bibliográfica narrativa. Para tanto, foi realizada uma pesquisa bibliográfica a partir da base de dados do PubMed (disponível em em 30 de junho de 2020), utilizando os seguintes localizadores: "Covid-19" e "Liver transplant", foram aplicados os filtros free full text, publicações do último um ano e publicações em português e inglês. A partir dessa busca, foram encontradas 110 publicações, sendo que 63 foram excluídas pelo título, 6 excluídas pelo resumo e 16 excluídas pelo texto, por não abordarem o tema de interesse deste estudo. Ao final dessas análises preliminares houveram 25 publicações remanescentes, as quais foram estudadas em sua totalidade.

Além das publicações encontradas por meio da pesquisa na plataforma PubMed, foram utilizados outros artigos, diretrizes e protocolos julgados como relevantes para embasamento teórico.

3 RESULTADOS

Foram utilizadas 25 publicações para realização do presente estudo. Além disso, foram selecionados outros artigos, diretrizes e protocolos julgados como relevantes para embasamento teórico.

Esta revisão aborda, de forma narrativa, os principais impactos da pandemia da COVID-19 sobre os transplantes hepáticos, a nível nacional e global, discutindo desde o atual cenário dos transplantes de fígado até o quadro clínico e manejo dos pacientes transplantados infectados pelo SARS-CoV-2.

4 DISCUSSÃO

4.1 ATUAL PANORAMA DOS TRANSPLANTES HEPÁTICOS, NO BRASIL E NO MUNDO, FRENTE À PANDEMIA DA COVID-19

Frente à pandemia, diversos obstáculos se fizeram presentes para a realização de transplantes no mundo todo. Dentre eles, é importante citar a diminuição dos leitos vagos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), dificuldades organizacionais de trabalhadores e a preocupação quanto a infecção de pacientes e da equipe de saúde pelo SARS-CoV-2.⁸ Nesse contexto, *Loupy et al.* revelaram reduções drásticas dos transplantes de doadores cadavéricos na França e nos Estados Unidos, correspondendo a 90,6% e 51,1% respectivamente.⁹ No Brasil, essa queda ocorreu de forma menos acentuada, de modo que a taxa de transplantes hepáticos no primeiro semestre de 2020 foi 9,3 por milhão de população (pmp), correspondendo a níveis 7,9% menores quando comparada ao mesmo período do ano de 2019, que consistiu em 10,1 pmp.¹⁰

Somado a isso, os dados atuais mostram que, no panorama brasileiro, houve uma diminuição quanto ao número de doadores efetivos, podendo ser observada queda de 6,5% neste mesmo período.¹⁰ Além disso, quando comparadas as taxas de doadores do primeiro e segundo trimestre de 2020, atentamos uma queda de 26,1% e, também, diminuição no número de doadores vivos para transplante de fígado (23,6%), devido ao potencial risco de infecção durante o procedimento. De acordo com dados obtidos pela Associação Brasileira de Transplantes (ABTO), a variação do número de transplantes hepáticos realizados nesse mesmo período, em relação aos anos anteriores, apresentou padrão heterogêneo, destacando-se redução de 44,2% no Nordeste e aumento de 4,5% no Sudeste.¹⁰

4.2 MANIFESTAÇÕES DA COVID-19 EM PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO E NA POPULAÇÃO GERAL

O quadro clínico da COVID-19 em pacientes pós-transplante de fígado envolve sobretudo as seguintes manifestações: febre, tosse seca, diarreia, dor abdominal e vômitos, evidenciando que a apresentação do Sars-Cov-2 neste grupo ocorre de modo semelhante à população geral.^{11,12,13,14} Em relação ao dano hepático, foram constatadas apenas elevações discretas das transaminases, principalmente em pacientes críticos pós-transplante hepático infectados por coronavírus.¹ Diferente da sintomatologia, os exames de imagem apresentaram divergências quando comparados à população geral, uma vez que os pacientes transplantados exibiram lesões pulmonares mais extensas, múltiplas e com maior envolvimento dos lobos inferiores.¹

Em um hospital de Nova York, nos Estados Unidos, que configurou-se por determinado período como epicentro da pandemia da COVID-19, foi observado que a relação entre o

coronavírus e o tempo de pós-transplante hepático se dá de modo que, os pacientes em pós-operatório imediato tem maior incidência da doença e melhor evolução, em contraste com o perfil do pós-operatório tardio que tem menor incidência e pior evolução.¹⁵

No que diz respeito ao índice de mortalidade, a taxa entre os transplantados ficou em torno de 4,8%, tal qual corresponde ao índice observado na população em geral, que varia entre 1% e 11%, e tem relação direta com a idade acima de 60 anos e presença de comorbidades metabólicas, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, obesidade e doenças cardíacas e pulmonares prévias, que correspondem aos fatores de risco mais prevalentes observados.^{12,16,17} A partir do perfil epidemiológico, verificou-se que estes fatores de risco possuíam maior influência na determinação do prognóstico quando comparados à utilização dos imunossupressores sistêmicos.^{12,18,19} Além disso, percebeu-se grande similaridade entre os fatores de risco da população geral e dos receptores de fígado.^{11,20}

Os medicamentos imunossupressores interferem na imunidade humoral mediada por células e na função dos neutrófilos, aumentando o risco de infecções graves causadas por agentes virais, como o adenovírus, rinovírus, norovírus e influenza, entretanto isso não parece se aplicar para os casos de infecções pelos coronavírus.¹⁶ Estudos sugerem que o dano tecidual resultante da infecção pelo SARS-CoV-2 é mediado por uma reação citopatogênica induzida diretamente pelo vírus ou que está relacionado à resposta inflamatória imunomediada. Pacientes transplantados são vistos como tendo risco aumentado para manifestações clínicas graves, devido ao estado de imunossupressão que são mantidos, no entanto, dados indicam que a gravidade da COVID-19 está associada a um estado hiper inflamatório e desse modo a terapia imunossupressora poderia apresentar benefícios.^{16,18,11,21,22}

Em contrapartida, outros estudos mostraram que, ainda que a imunossupressão atenua a resposta inflamatória inicial, há maior risco de uma proliferação viral exacerbada e pior prognóstico^{8,23}, sendo necessária uma avaliação criteriosa dos possíveis benefícios da redução da inflamação e do potencial de comprometimento deletério da imunidade antimicrobiana com o uso de imunossupressores.¹⁶ Além disso, a queda da resposta imunológica causada por esses fármacos está relacionada a eliminação prolongada do vírus, aumentando potencialmente o risco de transmissão para contatos, incluindo profissionais de saúde.^{16,24}

4.3 MANEJO E INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS EM PACIENTES PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO INFECTADOS PELO SARS-COV-2

Diante da discussão sobre as diferentes evoluções clínicas do paciente no pós-transplante, além das medidas de controle de transmissão, suporte hemodinâmico e ventilatório, as grandes sociedades de estudo do fígado publicaram recomendações a fim de orientar o manejo específico desse paciente. É consenso que o principal desafio encontrado na decisão terapêutica é a manutenção da terapia imunossupressora. Sabe-se que a descontinuação ou redução dos imunossupressores pode ocasionar a rejeição do enxerto e, em contrapartida, supõe-se que há risco de disseminação mais agressiva do vírus caso essas drogas sejam mantidas.¹ Diante dessas informações, a Associação Europeia para Estudo do Fígado (EASL), a Associação Ásia-Pacífico para Estudo do Fígado (APASL) e a Associação Americana para Estudo das Doenças do Fígado (AASLD) recomendam manter a terapia imunossupressora padrão para casos leves de COVID-19 e considerar a redução das doses em caso de infecção moderada²⁵, principalmente quando se trata dos agentes antimetabólitos, uma vez que podem estar associados a infecções virais mais graves.¹⁴

Outro aspecto desafiador do manejo desses pacientes é o risco de interações medicamentosas. Atualmente, de acordo com o National Institute of Health (NIH), existem 92 ensaios clínicos em fase 4 na busca de medicações com impacto significativo no tratamento da infecção por SARS-CoV-2²⁶, apesar de apenas 2 serem atualmente recomendados, e em casos específicos (remdesivir e corticóides). Diante de um cenário de constante mudança e tendo em vista que pacientes pós-transplante hepático fazem uso de múltiplos medicamentos imunossupressores, faz-se necessário verificar as possíveis interações. Com esse objetivo, a Universidade de Liverpool criou uma plataforma com as medicações em estudo e as drogas utilizadas por pacientes hepatopatas e esta vem sendo largamente recomendada pelas grandes sociedades (Tabela 1).²⁷

Por fim, destaca-se que as sugestões das sociedades direcionadas ao estudo do fígado são baseadas em sua maioria nas experiências dos grandes centros e há uma carência por pesquisas mais abrangentes e esclarecedoras sobre o tema. É sabido que adiar a redução ou suspensão da terapia imunossupressora pode causar impacto negativo em caso de infecções bacterianas ou fúngicas secundárias, por este motivo, torna-se necessário avaliar os pacientes individualmente. Além disso, as interações medicamentosas com as drogas mais estudadas no tratamento de pacientes diagnosticados com SARS-CoV-2 deve ser considerada com cautela. Há evidente necessidade de mais estudos acerca do impacto dos imunossupressores, suas doses e possíveis interações na morbimortalidade dos receptores de transplante hepático, buscando encontrar o

balanço ideal entre o risco de rejeição do enxerto e o risco do agravamento do quadro infeccioso/respiratório.

Tabela 1

Interações medicamentosas entre as drogas em estudo para tratamento da COVID-19 e os imunossuppressores utilizados no pós-transplante hepático

	Azitromicina	Cloroquina	Dexametasona	Hidroxicloroquina	Ivermectina	Lopinavir/ritonavir	Remdesivir	Tocilizumab
Basiliximab								+++
Ciclosporina	++	++	++	++	++	++		+
Metilprednisona						++		
Micofenolato						++		
Prednisona						++		
Sirolimus	++	++	++	++		+++		+
Tacrolimus	++	++	++	++		++		+

Legenda: (+) Potencial baixa interação; (++) Potencial interação; (+++) Interação bem estabelecida (não coadministrar); () Interação não existente na base de dados

Adaptado de: University of Liverpool - Interaction Report from www.covid19-druginteractions.org

4.4 RECOMENDAÇÕES DESENVOLVIDAS PARA MANUTENÇÃO DOS TRANSPLANTES HEPÁTICOS DURANTE A PANDEMIA

Apesar das evidências insuficientes, as recomendações das Sociedades de Transplantes e dos guidelines sugerem que há segurança na realização do transplante hepático durante a pandemia da COVID-19. No entanto, a equipe de transplantes deve discutir os riscos e benefícios reais do procedimento e da terapia de imunossupressão.¹

Um centro de transplante hepático na França apresentou os quatro passos que implementaram no serviço, com os quais obtiveram êxito, uma vez que foram realizados dez transplantes e nenhuma infecção por COVID-19 foi identificada. Todos os pacientes evoluíram bem no seguimento de 39 dias. As quatro recomendações descritas por esse serviço foram: planejamento de recursos, incluindo um centro cirúrgico separado apenas para transplante de fígado; estratificação de risco dos pacientes da lista de espera; rastreamento rigoroso da COVID-19 durante o pré-transplante; e definição de compatibilidade entre doador e receptor.²⁸ Além destas medidas, alterações significativas nos critérios de inclusão da lista de espera foram realizadas, fato que a reduziu em 39%. Os pacientes com risco de permanecer hospitalizados por mais tempo, alta morbidade pós-transplante e pacientes que precisariam de diálise foram excluídos da lista de espera no período da pandemia.²⁸

Recomendações relacionadas à prevenção no pré-operatório foram descritas por um serviço referência em transplante hepático em Pequim, na China, tais como: a doação intervivos não deve ser realizada com um doador ou destinatário que retornou de países com surtos de

COVID-19; doadores que tenham sido expostos a suspeita de COVID-19 dentro de 14 dias foram excluídos; doadores não devem ser considerados se apresentarem febre e/ou sintomas respiratórios até que a COVID-19 seja excluída. Ademais, o recurso da telemedicina foi implementado para evitar infecção aos pacientes na lista de espera do transplante hepático durante as consultas hospitalares.¹³

Diversos protocolos foram instituídos para a prevenção da infecção por COVID-19 no pré e no pós-transplante hepático. No entanto, com base nos escassos dados sobre a infecção por SARS-CoV-2, sugere-se que a conduta para prevenir a infecção por COVID-19 em pacientes submetidos ao transplante hepático seja individualizada.

5 CONCLUSÃO

A redução na taxa de transplantes hepáticos, a nível nacional e global, reflete o impacto de uma pandemia sobre a logística hospitalar, uma vez que há diminuição dos leitos vagos de UTI, dificuldades organizacionais de trabalhadores e preocupações quanto a infecção de pacientes e da equipe de saúde pelo SARS-CoV-2. A partir da análise das recomendações desenvolvidas pelas sociedades dedicadas ao estudo do fígado e artigos disponíveis até o momento, é possível afirmar que o transplante de fígado pode ser um procedimento seguro durante a pandemia da COVID-19, a decisão é local, sendo necessária a identificação dos riscos e benefícios da cirurgia e a priorização dos pacientes em estágios avançados da doença hepática.

Embora haja escassez de dados conclusivos, a maioria dos artigos estudados sugere que a infecção pelo novo coronavírus em pacientes pós-transplante hepático se manifesta de forma semelhante à população geral, tanto em relação às taxas de infecção quanto aos sintomas apresentados. No entanto, há divergências sobre as interferências do uso dos imunossuppressores na fisiopatologia da doença, já que existem poucas evidências para concluir que a terapia imunossupressora seja benéfica, reduzindo a resposta imunológica exacerbada à COVID-19 e agindo de forma protetora.

Em posse dos fatos apresentados, observa-se que a discussão em torno da imunossupressão traz muitas dúvidas. Manter o uso de imunossuppressores em pacientes pós-transplante hepático infectados pelo SARS-CoV-2 ainda não provou ser um risco para doença grave, além disso, a redução dessa terapia pode aumentar a chance de rejeição aguda do enxerto. Infere-se que a redução da imunossupressão neste grupo deve ser considerada apenas para casos moderados a graves de COVID-19, com exceção dos antimetabólicos, que devem ser suspensos em todos os casos de suspeita da doença. Ainda que as possíveis interações medicamentosas apresentem bases

mais concretas na literatura, as constantes mudanças no cenário dos tratamentos estudados para a infecção pelo novo coronavírus requerem que haja atualização frequente destes dados.

Conclui-se que as informações ainda se mostram insuficientes e há necessidade de mais estudos a respeito do tema para direcionar de forma mais efetiva as decisões relacionadas ao risco-benefício da realização do transplante hepático diante do atual cenário e padronizar o manejo adequado desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Nacif LS, Zanini LY, Waisberg DR, et al. COVID-19 in solid organ transplantation patients: A systematic review. *Clinics*. 2020;75:e1983.
2. World Health Organization. WHO Characterizes COVID-19 as A Pandemic. Available from: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15756:who-characterizes-covid-19-as-apandemic&Itemid=1926&lang=en
3. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1800-1808. doi:10.1111/ajt.15941
4. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19(1):3-26. doi:10.1002/lt.23566
5. Oliveira RA, Turrini RNT, Poveda VB. Adherence to immunosuppressive therapy following liver transplantation: an integrative review. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2016;24:e2778 .<http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.1072.2778>
6. Tschopp J, L'huillier AG, Mombelli M, et al. First experience of SARS-CoV-2 infections in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *American Journal Of Transplantation*, [S.L.], p. 1-8, 9 jun. 2020. Wiley. <https://doi.org/10.1111/ajt.16062>
7. Kumar D, Manuel O, Natori Y, Egawa H, et al. COVID-19: a global transplant perspective on successfully navigating a pandemic. *American Journal Of Transplantation*, [S.L.], v. 20, n. 7, p. 1773-1779, 12 abr. 2020. Wiley. DOI: 10.1111/ajt.15876
8. Maggi U, De Carlis L, Yiu D, et al. The impact of the COVID-19 outbreak on liver transplantation programs in Northern Italy. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1840-1848. doi: 10.1111/ajt.15948.
9. Loypy A, Aubert O, Reese PP, et Al. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. Volume 395, ISSUE 10237, e95-e96, May 23, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31040-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31040-0)
10. RBT - 2020 -(JAN/JUN) – ABTO
11. Verma A, Khorsandi SE, Dolcet A, et al. Low prevalence and disease severity of COVID-19 in post-liver transplant recipients—A single centre experience. *Liver International*. 2020;40:1972-1976. doi: 10.1111/liv.14552
12. YI SG, Rogers AW, Saharia A, et al. Early Experience With COVID-19 and Solid Organ Transplantation at a US High-volume Transplant Center. *Transplantation*. 2020 - Volume Online First. DOI: 10.1097/TP.0000000000003339

13. Liu H, He XI, Wang Y, et al. Management of COVID-19 in patients after liver transplantation: beijing working party for liver transplantation. *Hepatology International*, [S.L.], v. 14, n. 4, p. 432-436, 10 abr. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12072-020-10043-z>.
14. Garrido I, Liberal R, Macedo G. Review article: covid-19 and liver disease-what we know on 1st may 2020. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, [S.L.], v. 52, n. 2, p. 267-275, 2 jun. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15813>
15. Massoumiu H, Rocca J, Frager S, Kinkhabwala M. Changes in Liver Transplant Center Practice in Response to Coronavirus Disease 2019: Unmasking Dramatic Center-Level Variability. *LIVER TRANSPLANTATION*, Vol. 26, No. 9, 2020 DOI 10.1002/lt.25811
16. D'antiga L. Coronaviruses and Immunosuppressed Patients: the facts during the third epidemic. *Liver Transplantation*, [S.L.], v. 26, n. 6, p. 832-834, 24 abr. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.25756>.
17. Lee BT, Perumalswami PV, Im GY, et al. COVID-19 in Liver Transplant Recipients: an initial experience from the us epicenter. *Gastroenterology*, [S.L.], p. 1-3, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.050>.
18. Hoek RAS, Manintveld OC, Betjes MGH, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single center experience. *Transplant International*, [s.l.], 26 jun. 2020. <https://doi.org/10.1111/tri.13662>
19. 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. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, [S.L.], v. 5, n. 6, p. 532-533, jun. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253\(20\)30116-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2468-1253(20)30116-3).
20. Hann AJ, Lembach H, McKay SC, et al. Controversies regarding shielding and susceptibility to COVID-19 disease in liver transplant recipients in the United Kingdom. *Transplant Infectious Disease*, [S.L.], p. 1-3, 17 jun. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/tid.13352>
21. Gao F; Zheng KI, Gu JY, et al. COVID-19 and liver transplantation: lessons learned from three reported cases. *Transplant Infectious Disease*, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 1-3, 2 jun. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/tid.13335>.
22. Akdur A, Karakaya E, Soy EH, et al. Coronavirus Disease (COVID-19) in Kidney and Liver Transplant Patients: a single-center experience. *Experimental And Clinical Transplantation*, [S.L.], v. 18, n. 3, p. 270-274, jun. 2020. Baskent University. <http://dx.doi.org/10.6002/ect.2020.0193>.
23. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the us epicenter. *American Journal Of Transplantation*, [S.L.], v. 20, n. 7, p. 1800-1808, 10 maio 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.15941>.

24. Kassas ME, Alboraie M; Balakosy AA, et al Liver transplantation in the era of COVID-19. Arab Journal Of Gastroenterology, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 69-75, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajg.2020.04.019>.
25. Lau G, Ward JW. Synthesis of Liver Associations Recommendations for Hepatology and Liver Transplant Care During the COVID-19 Pandemic. Clin Liver Dis (Hoboken). 2020 May 21;15(5):204-209. doi: 10.1002/cld.972
26. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>.
27. The University of Liverpool, COVID-19 Drug Interactions 2020. Available from: <https://www.covid19-druginteractions.org/checker>.
28. Muller X, Tilmans G, Chenevas-Paule Q, et al. Strategies for liver transplantation during the SARS CoV-2 outbreak: Preliminary experience from a single center in France. Am J Transplant. 2020;00:1–8. DOI: 10.1111/ajt.16082