



Sabrina Calezini Barbosa Médice Cunha

A COVID-19 E SUAS COMPLICAÇÕES NO FÍGADO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Juiz de Fora
2021

Sabrina Calezini Barbosa Médice Cunha

A COVID-19 E SUAS COMPLICAÇÕES NO FÍGADO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos, como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Soraia Chafia Naback de Moura

Juiz de Fora
2021

A COVID E SUAS COMPLICAÇÕES NO FÍGADO

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Prof. Ms. _____

Prof. Dr. _____

A COVID-19 E SUAS COMPLICAÇÕES NO FÍGADO

COVID-19 AND ITS LIVER COMPLICATIONS

Sabrina Calezini Barbosa Médice Cunha¹
Soraia Chafia Naback de Moura²

RESUMO

Introdução: A COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 que surgiu na China em dezembro de 2019, em poucos meses acometeu diversos países, sendo declarada pela Organização Mundial da Saúde como uma pandemia. Em virtude da sua facilidade de contágio e por ter se alastrado por praticamente todas as partes do mundo, trata-se de um grave problema de saúde que deve ser combatido devido a sua letalidade e potencial destrutivo. O SARS-CoV-2 é uma síndrome respiratória que tem característica sistêmica afetando todos os sistemas do corpo humano e repercutindo em diversos órgãos, dentre os quais, o fígado. **Objetivo:** amplificar o estudo sobre a COVID e sua relação com os danos no fígado, e implicações em doenças hepáticas pré-existentes. **Métodos:** realizou-se um estudo de revisão bibliográfica a partir de artigos científicos em base de dados como Scielo, bvsalud, sciencedirect, pubmed, sci-hub, USP, Ministério da Saúde, Conselho Regional e Federal de Farmácia e Legislações vigentes. **Revisão de Bibliografia:** a fim de alcançar os objetivos propostos foi realizada uma revisão de artigos que relacionaram o COVID-19 e seus potenciais danos no fígado. Foi contextualizada a pandemia de forma generalizada no corpo humano, e de forma pontual no fígado com possibilidade de gerar lesões hepáticas. Em seguida, foi elencada as informações sobre a atuação do vírus nos indivíduos portadores de doenças hepáticas crônicas, seguida das modificações que o COVID-19 impôs nos procedimentos de transplante, e da possibilidade de agravamento do estado de saúde dos receptores de fígado. **Considerações finais:** Há uma estreita relação entre COVID-19 e o fígado, de forma que se faz necessário novos estudos que se debrucem a esmiuçar melhor o tema, já que a COVID-19 pode causar lesões hepáticas nos pacientes infectados, como agravar comorbidades hepáticas crônicas pré-existentes, e, por conseguinte impactar nos transplantes de fígado.

Descritores: COVID-19. SARS-CoV-2. Fígado.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is a disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus that appeared in China in December 2019, in a few months it affected several countries, being declared by the World Health Organization as a pandemic. Due to its ease of contagion and having

¹

²

spread to practically all parts of the world, it is a serious health problem that must be tackled due to its lethality and destructive potential. SARS-CoV-2 is a respiratory syndrome that has a systemic characteristic affecting all systems of the human body and affecting several organs, including the liver. Objective: to amplify the study on COVID and its relationship with liver damage, and implications for pre-existing liver diseases. Methods: a bibliographic review study was carried out based on scientific articles in databases such as Scielo, bvsalud, sciencedirect, pubmed, sci-hub, USP, Ministry of Health, Regional and Federal Council of Pharmacy and Legislation in force. Bibliography Review: in order to achieve the proposed objectives, a review of articles related to COVID-19 and its potential liver damage was carried out. The pandemic was contextualized in a generalized way in the human body, and in a specific way in the liver, with the possibility of generating liver damage. Then, information about the virus's performance in individuals with chronic liver diseases was listed, followed by the changes that COVID-19 imposed on transplant procedures, and the possibility of worsening the health status of liver recipients. Final considerations: There is a close relationship between COVID-19 and the liver, so it is necessary to conduct further studies that focus on examining the topic better, since COVID-19 can cause liver damage in infected patients, such as aggravating liver comorbidities. Pre-existing chronic diseases, and therefore impact on liver transplants.

Descriptors: COVID-19. SARS-CoV-2. Liver.

INTRODUÇÃO

A COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus, denominado SARS-CoV-2, que apresenta um espectro clínico variando de infecções assintomáticas a quadros graves. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a maioria (cerca de 80%) dos pacientes com COVID-19 podem ser assintomáticos ou oligossintomáticos (poucos sintomas), e aproximadamente 20% dos casos detectados requer atendimento hospitalar por apresentarem dificuldade respiratória, dos quais aproximadamente 5% podem necessitar de suporte ventilatório. Coronavírus são uma família de vírus comum em muitas espécies diferentes de animais, incluindo camelos, gados, gatos e morcegos. Recentemente, em dezembro de 2019, houve a transmissão de um novo coronavírus (SARS-CoV-2), o qual foi identificado em Wuhan na China e causou a COVID-19, sendo em seguida disseminada e transmitida pessoa a pessoa.¹

Os sintomas da COVID-19 podem variar de um resfriado, a uma Síndrome Gripal-SG (presença de um quadro respiratório agudo, caracterizado por, pelo menos dois dos

seguintes sintomas: sensação febril ou febre associada a dor de garganta, dor de cabeça, tosse, coriza) até uma pneumonia severa. Sendo os sintomas mais comuns como, tosse, febre, coriza, dor de garganta, dificuldade de respirar, perda de olfato (anosmia), alteração do paladar (ageusia), distúrbios gastrointestinais, cansaço, diminuição do apetite (hiporexia). A transmissão acontece de uma pessoa doente para outra ou por contato próximo por meio de um toque do aperto de mãos contaminadas, gotículas de saliva, espirro, tosse, catarro, objetos ou superfícies contaminadas, como celulares, mesas, talheres, maçanetas, brinquedos, teclados de computador, entre outros.¹

Muitos casos de COVID-19 são agudos e se resolvem rapidamente, mas a doença também pode ser fatal, com mortalidade em torno de 3%. O início da doença grave pode resultar em morte devido a dano alveolar maciço e insuficiência respiratória progressiva. O SARS-CoV-2 compartilha 82% da similaridade da sequência do genoma com o SARS-CoV e 50% da homologia da sequência do genoma com o coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) - todos os três coronavírus são conhecidos por causar sintomas respiratórios graves.²

A infecção por COVID-19 causada por SARS-CoV-2 (síndrome respiratória aguda grave coronavírus) não só representou um tremendo risco de mortalidade e morbidade, mas também impactou os aspectos financeiros, sociais e emocionais de bem-estar humano, resultando em sérias consequências para os infectados pelo vírus por acometer diversos órgãos, inclusive o fígado.²

A insuficiência hepática, por sua vez, foi relatada em até 60% dos pacientes. A COVID-19 também é capaz de provocar (em graus variados) lesões hepáticas. Qualquer dano ao fígado durante a doença e/ou tratamento em pacientes com ou sem doença hepática pré-existente é considerada uma lesão associada ao novo coronavírus.³

O presente trabalho teve por objetivo amplificar o estudo sobre a COVID-19 e possíveis danos no fígado, e implicações em doenças hepáticas pré-existentes.

MÉTODOS

O método eleito para a referida pesquisa foi a revisão bibliográfica, por ser um método hábil a obtenção do objetivos proposto, uma vez que permite utiliza material já elaborado, como livros ou artigos, permitindo ao investigador a cobertura de uma gama ampla de fenômenos.

A busca foi feita em plataformas de pesquisa acadêmica, em artigos científicos, revistas, sites, teses, dissertações, com pesquisas realizadas em base de dados como Scielo, bvsalud, sciencedirect, pubmed, sci-hub, USP, Ministério da Saúde, Conselho Regional e Federal de Farmácia e Legislações vigentes; por textos resultado da pesquisa dos seguintes descritores “COVID-19”, “SARS-CoD-2”, “doenças hepáticas + COVID-19”, “COVID-19 e fígado”.

Em seguida, realizou-se a leitura do material com seleção de quais textos seriam utilizados efetivamente. Ressalte-se que em virtude da COVID-19 ser uma pandemia ainda sem muita literatura, e principalmente, com poucos trabalhos acerca de sua implicação no fígado, foi utilizado textos científicos produzidos em língua inglesa.

A COVID-19

Em dezembro de 2019 uma pneumonia atípica começou a chamar atenção do mundo devido ao rápido crescimento do número de casos, a infecção que teria tido início em Wuhan (Hubei, China) em poucos meses ganharia o mundo, e daria origem a uma pandemia global.⁴

Após análise do genoma dos recuperados, foi revelado um vírus RNA de fita simples e de sentido positivo como agente etiológico. Esse compartilha semelhanças com outras doenças respiratórias graves como o coronavírus (SARS-CoV) responsável pela pandemia global de 2003 e pela epidemia de síndrome respiratória oriental (MERS-CoV) de 2012, diante da descoberta esse novo coronavírus passou a ser chamado de “síndrome

respiratória aguda grave coronavírus” (SARS-CoV-2) pelo Internacional Comitê de Taxonomia de Vírus, e de COVID-19 pela Organização Mundial Da Saúde (OMS).⁴

Em 11 de março de 2020, após acometer 114 países, a COVID-19 foi declarada uma pandemia mundial pela ONU. Desde então, a comunidade médica junta esforços em novas formas de combater a doença a fim de lhe colocar um ponto final. Até o dia 12 de fevereiro de 2021, tivemos a confirmação de 107.423.526 casos de COVID-19 (417.768 novos em relação ao dia anterior) e 2.360.280 mortes (12.695 novas em relação ao dia anterior)^{5,6}. No Brasil o primeiro caso foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, com o primeiro caso de transmissão comunitária no mês seguinte, quando também foi registrada a primeira morte com a doença. Os sintomas mais comuns da COVID-19 são febre, cansaço e tosse seca. Alguns pacientes podem ter dores pelo corpo, congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar olfato e erupção cutânea.⁶

Embora a maioria dos sintomas se assemelhem a dos outros vírus respiratórios comuns, o curso da COVID-19 pode evoluir para um desconforto respiratório potencialmente fatal, com falência múltipla de órgãos ou morte em curto espaço de tempo. Ademais a infecção quando não letal pode causar distúrbios que afetam os sistemas gastrointestinal e nervoso principalmente, deixando sequelas outras como fibrose pulmonar, miocardite, redução da função sistólica e arritmias, declínio cognitivo de longo prazo, perda neuronal difusa; encefalopatia aguda, alterações de humor, psicose, disfunção neuromuscular ou processos desmielinizantes, entre outras⁶. Relatos informam que a COVID-19 afeta com mais gravidade indivíduos mais velhos ou que apresentem algumas comorbidades como diabetes, hipertensão, insuficiência pulmonar ou cardíaca, doença renal crônica, câncer e terapia de substituição renal.⁷

Neste contexto, foi relatado que a pandemia de SARS afeta vários órgãos sólidos, de forma que vários pacientes receptores de órgãos sólidos morreram quando acometidos por epidemias de SARS e MERS, sendo que até hoje literatura sobre os fatores de risco e apresentação clínica, protocolos e diagnóstico dos receptores infectados pelos SARS é escassa, razão pela qual passaremos a discorrer sobre a relação entre COVID-19 e pacientes com problemas hepáticos.⁷

A COVID-19 E SUAS IMPLICAÇÕES NO FÍGADO

Conforme dito anteriormente, a COVID-19 é uma doença de trato respiratório, contudo também pode ser considerada uma doença sistêmica, uma vez que envolve os múltiplos sistemas como respiratório, cardiovascular, hematopoiético, neurológico, gastrointestinal e imunológico. Afetando assim vários órgãos, o qual será descrito suas consequências para o fígado.⁸

Informações sobre como a infecção afeta o fígado e a relevância da doença hepática preexistente como fator de risco para adquirir a infecção ou ter uma doença grave ainda são escassas, porém sabe-se que a consequência mais evidente em como a pandemia afeta os pacientes hepáticos diz respeito ao impacto no atendimento de rotina destes, tendo em vista a superlotação dos hospitais e adiamentos de tratamento e procedimentos considerados “não tão urgentes”, bem como também para se evitar a transmissão, os controles de rotina presencialmente tem sido cancelados. Contudo, em casos de contágio de COVID-19 esses pacientes devem imediatamente serem submetidos a atendimento, pois a presença de cirrose pode aumentar o risco de um desfecho desfavorável.⁹

Disfunções hepáticas são comuns em paciente infectados. Estudos realizados na China revelaram que pacientes com COVID-19 possuem altas taxas de disfunção hepática apresentando níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST).⁹

A frequência da disfunção hepática aumenta quanto mais grave é a infecção pelo COVID-19, já que as taxas de AST foram bem mais elevadas em pacientes de UTI comparados aos pacientes que não necessitaram dos cuidados intensivos⁹. Infecções virais das células hepáticas são diretamente responsáveis por lesões hepáticas, conforme depreende-se de estudos patológicos em pacientes com SARS, que confirmaram a presença do vírus no tecido hepático, entretanto, a lesão hepática por COVID-19 parece estar mais relacionada aos danos às células do ducto biliar que as das células hepáticas, isso porque a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), receptora da célula de entrada para SARS-CoV2, está presente tanto nas células do fígado quando nas do ducto biliar, mas em maior quantidade nessas últimas. Tais conclusões vão de encontro a estudos patológicos realizados em pacientes com SARS que confirmaram a presença do vírus no

tecido do fígado, porém com título viral relativamente baixo, uma vez que não foram observadas inclusões virais, a despeito de evidências sugerirem que o SARS-CoV-2 também se replica dentro dos hepatócitos. Assim, os hepatócitos e as células epiteliais do ducto biliar podem se tornar células-alvo para infecções virais.¹⁰

Assim lesões hepáticas foram amplamente relatadas em COVID-19, particularmente em pacientes com doença grave. Doença hepática preexistente, comorbidades, toxicidade por drogas ou a síndrome da resposta inflamatória sistêmica complexa associada à infecção também explicam a lesão hepática, que podem ainda ter outras origens como a hepatotoxicidade do medicamento, inflamação imuomediada (tempestade de citocinas e hipóxia associada), e hepatite hipóxica (aumento súbito de aminotransferases em pacientes de UTI).¹¹

Por fim, cabe ressaltar que as lesões hepáticas nos casos de COVID-19 costumam ser transitórias, não necessitando de tratamento especial, no entanto nos casos mais graves faz-se necessário administração de medicamentos de proteção ao fígado.¹¹

COVID-19 E DOENÇAS HEPÁTICAS PRÉ-EXISTENTES

A doença hepática crônica representa uma grande carga de doenças em todo o mundo, compreendem hepatite viral crônica, doença hepática gordurosa não alcoólica e doença hepática relacionada ao álcool. Pacientes vítimas de COVID-19 possuem disfunção imunológica (incluindo linfopenia e níveis anormais de citocinas) fator que associado à doença hepática pré-existente pode levar a mortalidade.¹²

Os efeitos da SARS-CoV-2 tanto em pacientes com hepatite B crônica, quanto em pacientes com hepatite autoimune precisam ser melhor investigados. Já quanto a pacientes de COVID-19 com cirrose hepática ou câncer hepático, sabe-se que podem ser mais suscetíveis à infecção por SARS-CoV-2 devido ao seu estado de imunocomprometimento sistêmico.¹²

Ainda que dados específicos desconhecidos, a cirrose tem sido associada ao aumento de mortalidade em pacientes com COVID-19¹². Cirróticos possuem função imunológica deficiente e piores resultados quando em estado crítico, necessitando de

vigilância mais intensiva e abordagem terapêutica individualizada. Assim além dos cirróticos criticamente enfermos, deve-se tomar cuidado com os cirróticos compensados, não deixando que estes fiquem desamparados e sem acompanhamento, pois a descompensação hepática associa-se fortemente a um risco subsequente de morte em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, por conta de fenômenos como agravamento da ascite, peritonite bacteriana espontânea, encefalopatia hepática e hemorragia por varizes.¹³

Estudos realizados na China com 50 pacientes cirróticos internados revelaram uma maior taxa de mortalidade em cirróticos internados em razão do coronavírus do que os internados por outras infecções bacterianas.¹³

Tendo em vista as poucas informações angariadas entre estudos preliminares sobre a COVID-19 e doenças hepáticas crônicas, a prevenção torna-se o maior aliada contra possíveis complicações desses pacientes. Em uma experiência de prevenção em pacientes de cirrose descompensada realizado em Wuhan (China) com 111 pacientes (ambulatoriais -89 e internados-29), por meio de recursos eletrônicos mensagens preventivas contra a COVID-19 foram enviadas para os pacientes ambulatoriais a cada 3 dias, enquanto para os internados foram utilizados novos procedimentos preventivos e treinamento da equipe. Essa iniciativa incluiu também trabalho educativo com os acompanhantes e plano de emergência para casos de infecção de COVID-19 ou complicação da doença. Ao fim da ação apenas um paciente veio a óbito por falência múltipla dos órgãos, sendo que nenhum contraiu infecção por SARS-CoV-2, em comparação aos pacientes sem cirrose dos quais 16% (38 pacientes de um total de 250) foram infectados.¹⁴

Além disso, os tratamentos experimentais COVID-19 podem interagir com drogas imunossupressoras, levando a um risco aumentado de rejeição do enxerto ou toxicidade. Em geral, a maioria das sociedades desaconselha modificações de imunossupressão em pacientes com COVID-19 leve, enquanto a redução ou descontinuação de agentes antiproliferativos e terapias de depleção de linfócitos foi sugerida em circunstâncias especiais, como linfopenia grave, agravamento da pneumonia ou superinfecção bacteriana ou fúngica.¹⁴

Diante do exposto, o fato é que a COVID-19 pode agravar doenças hepáticas crônicas e ter um efeito deletério nesses pacientes, todavia as interferências da COVID-19 em pacientes receptores de fígado também merecem algumas considerações.

INTERFERÊNCIAS DA COVID-19 NOS TRANSPLANTES DE FÍGADO

Estudos revelam que receptores de transplante de órgão sólido (SOT) provavelmente apresentam maior risco de infecção grave e complicações do COVID-19. Quando comparados com a população não-SOT infectada com COVID-19, devido à prevalência de múltiplas condições comórbidas. Os programas de transplante de fígado em todo o mundo foram profundamente afetados pela doença coronavírus 2019, uma vez que mesmo nas regiões onde a taxa de incidência da doença foi baixa o número de transplantes foi reduzido.^{3,15}

Cumprе ressaltar que estudos revelaram que pacientes com transplante de fígado podem ter maior risco de resultados adversos ao contraírem a COVID-19 devido a imunossupressão crônica e associação com outras comorbidades. Um total de 15 estudos que visavam acompanhar receptores de fígado que contraíram COVID-19, revelaram que em 223 transplantados, a letalidade atingiu 19,3% deles, sendo que sintomas como febre, dispneia e diarreia foram os mais frequentemente observados. Estes pacientes, em sua maioria precisaram de internação (77,7%) e tiveram doença de forma moderada e grave (76%), ademais fatores como presença de *Diabetes mellitus*, hipertensão e idade avançada (acima de 60) associaram-se ao aumento da mortalidade, sendo de 11 dias o tempo médio entre o aparecimento dos sintomas até a morte.^{4,15}

Desta forma percebeu que pacientes receptores de transplante de fígado exigem um maior cuidado no acompanhamento e tratamento da COVID-19. O curso clínico da COVID-19 dos pacientes receptores de fígado é variável, contudo, alguns fatores associados ao transplante como aumento do risco cardiovascular podem aumentar contribuir para um avanço da doença de forma negativa.¹⁵

Outra questão afeta à COVID-19 em relação aos transplantes de fígado diz respeito a possibilidade de utilização do fígado de pacientes que foram à óbito em virtude da doença. Como ainda não se tem nenhuma orientação para médicos sobre as possíveis consequências negativas, organizações de saúde recomendam que não usem os órgãos de pacientes falecidos em virtude de COVID-19, mesmo daqueles potenciais doadores com forma leve ou assintomática.¹⁶

Os programas de transplante recomendam a triagem dos doadores falecidos para evitar um transplante inadvertido de órgãos de doador infectado com SARS-CoV-2, contudo alguns defendem a utilização desses órgão, que se justificaria pelo alto risco de mortalidade na longa lista de espera. Bem como o transplante seria possível tendo em vista que nas poucas autópsias realizadas não se tem evidências de infecção por SARS-CoV-2 no fígado.^{2,3,17}

Em razão das considerações supracitadas, a triagem dos órgãos dos doadores alcança um papel fundamental. Para tanto, deve ser utilizada abordagens clínicas e laboratoriais, hoje além da análise completa do histórico clínico e epidemiológico a exigência do teste de COVID-19 foi incluído no procedimento.

Medias como quarentena hospitalar (14-21dias) com aconselhamento preventivo da transmissão, também fazem parte do protocolo com doadores vivos, além claro, da realização de teste pelo menos 1 vez em um período de 24 a 72 dias que antecederem o transplante. Em caso de testar positivo para a doença doadores vivos devem adiar a doação pelo período de 21 a 28 dias após o fim dos sintomas, devendo ainda ter obtido dois testes negativos. Por sua vez, o receptor, deve ser submetido ao teste 24 horas após o transplante, e se contaminado antes do transplante deve adiar o procedimento em até 28 dias após o fim dos sintomas, somado a dois testes negativos.¹⁷

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, percebe-se que a pandemia COVID-19 atingiu números assustadores a nível mundial, hospitais lotados, insumos insuficientes, ausência de remédios eficazes somados a uma síndrome sistêmica avassaladora transformaram a situação da pandemia COVID-19 em uma das piores da história.

Diante da emergência ocasionada pela COVID-19, o reconhecimento da pandemia pela OMS, fica estabelecido sistematicamente medidas para resposta e enfrentamento da COVID-19. Como distanciamento social, etiqueta respiratória e de higienização das mãos, uso de máscaras, limpeza e desinfecção de ambientes, isolamento de casos suspeitos e confirmados e quarentena dos contatos dos casos, conforme orientações médicas.

Dentre as muitas consequências que o vírus pode causar no organismo, o fígado se mostra como um órgão que pode ser afetado pela doença. As células hepáticas são diretamente agredidas como também um possível efeito tóxico da medicação. Pacientes que já tenham doenças hepáticas anterior à COVID-19, uma cirrose, transplantados e doenças crônicas, precisam de uma atenção especial e de acompanhamento conjunto com um hepatologista.

REFERÊNCIAS

- 1 - Nacif LS, Zanini LY, Waisberg DR, Pinheiro RS, Galvão F, Andraus W, D'Albuquerque LC. COVID-19 em pacientes com transplante de órgãos sólidos: uma revisão sistemática. Clinics. 2020;75:1-11.
- 2 - Fraser J, Mousley J, Testro A, Smibert OC, Koshy AN. Apresentação clínica, tratamento e taxa de mortalidade em receptores de transplante de fígado com doença do coronavírus 2019: uma revisão sistemática e análise quantitativa. Transplant Proc. Nov 2020; 52(9): 2676-83.
- 3 - González J, Ciancio G. Experiência inicial com COVID-19 em receptores de transplante renal: atualização e revisão. Int Braz J Urol. 2020;46(1):145-55.
- 4 - OPAS. Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. [Internet]. 2021 [citado 2021 fev 16]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>.
- 5 - ONU. Organização Mundial da Saúde declara novo coronavírus uma pandemia. [texto na internet]. 2020 [citado 2021 fev 16]. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2020/03/1706881>.
- 6 - Longuinho D. Há um ano, Brasil anunciava primeiro caso de COVID-19. [texto na internet]. 2020 [citado 2021 fev 16]. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/radioagencia-nacional/saude/audio/2021-02/ha-um-ano-brasil-anunciava-primeiro-caso-de-covid-19-0>.
- 7 - Fleury MK. A COVID-19 e o laboratório de hematologia: uma revisão da literatura recente. RBCA. 2020; 52(2):131-7.
- 8 - Ridruejo E, Soza A. O fígado em tempos de COVID-19: o que os hepatologistas devem saber. Annals of Hepatology. 2020;19:353-8.
- 9 - Zhang C, Shi L, Wang F. Lesão hepática em COVID-19: manejo e desafios. Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2020; 5(5):428-30.
- 10 - Cho J, Kim SS, Lee Y, Song S, Lee J, Kim JH. Gestão de doenças hepáticas durante a pandemia de doença coronavírus-19 Clinical and Molecular Hepatology. 2020; 26:243-50.
- 11 - Brito CA, Barros FM, Lopes EP. Mecanismos e consequências da lesão hepática associada a COVID-19: o que podemos afirmar? World J Hepatol. 2020;12(8):413-22.

12 - Di Maira T, Berenguer M. COVID-19 e transplante de fígado. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17(9): 526-8.

13 - Cadranel J, Reboux N, Noursbaum J. COVID-19: uma causa emergente de lesão hepática? *Europ. Journ. of Gastr. & Hepatol.* 2021; 31(1):1-3.

14 - Lavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, Invernizzi P, Bonfanti P, Lampertico P. et al. Altas taxas de mortalidade em 30 dias em pacientes com cirrose e COVID-19. *Journ. of Hepatol.* 2020;73:1063-71.

15 – Di Giorgio A, Nicastro E, Speziani C, De Giorgio M, Pasulo L, Magro B. et al. Altas taxas de mortalidade para infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com doença hepática crônica pré-existente e cirrose: resultados preliminares de um registro internacional. *Journ. Of Hepatol.* 2020;73:696-739.

16 - Xiao Y, Pan H, She Q, Wang F, Chen M. Prevenção da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com cirrose descompensada. [Internet]. 2020. [acesso em 2021 mar 23]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197093/>.

17 – Maia JC. Cuidado ao paciente com cirrose hepática com COVID-19 na emergência hospitalar: construção e validação de um instrumento. [Dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2021.