

# Doença hepática

Rui Gaspar<sup>1</sup>, Helena Pessegueiro Miranda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>- Serviço de Gastrenterologia, Centro Hospitalar Universitário de São João

<sup>2</sup>- Unidade de Transplante Hepático e Pancreático, Centro Hospitalar Universitário do Porto

## Alterações hepáticas na infeção por SARS-CoV-2:

A alteração das provas hepáticas em doentes com COVID-19 foi descrita inicialmente por *Chen et al*, em que 43,4% dos doentes apresentava aumento de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). <sup>1</sup> Desde então, múltiplos estudos verificaram esta alteração, com incidências que oscilam entre os 14,8% e 78%, principalmente à custa da elevação de AST e ALT (na maioria dos casos com valores inferiores a 3 vezes o limite superior do normal), e ligeiros aumentos de bilirrubina. <sup>2-4</sup> O maior estudo com doentes COVID-19 publicado até à data demonstrou aumentos de AST e ALT em 58.4% e 39%, respetivamente. <sup>5</sup> A evidência mais recente aponta ainda para uma possível relação entre alteração das provas hepáticas e gravidade clínica, sendo que um estudo demonstrou que doentes com lesão hepática durante a infeção por SARS-CoV-2 apresentavam um risco 9 vezes superior de infeção severa e outros estudos evidenciaram uma relação direta com *scores* mais graves em TAC pulmonar, aumento do número de internamentos em unidade de cuidados intensivos e maior mortalidade. <sup>5-11</sup>

Vários mecanismos de lesão hepática foram já descritos: <sup>12-18</sup>

- Lesão imuno-mediada induzida pela ativação de citocinas e marcadores inflamatórios como a IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$  que vão desencadear uma tempestade de citocinas e conseqüente ativação de citotoxicidade pelas células T-CD8;
- Hepatite hipóxica por anoxia nos casos mais severos;
- Hepatotxicidade associada a fármacos como o lopinavir/ritonavir, remdesivir, cloroquina ou tocilizumab;
- Toxicidade direta pelo vírus: a toxicidade direta é ainda discutível: apesar de o recetor pelo qual o SARS-CoV-2 entra nas células epiteliais alveolares - ACE2 - também ser expresso em grande quantidade nos ductos biliares, a verdade é que este mecanismo ainda não foi demonstrado e o facto de não se verificar um aumento significativo de marcadores de colestase (gama-glutamilttransferase, fosfatase alcalina ou bilirrubina) torna menos provável este mecanismo, sendo que a análise histopatológica de tecido hepático não demonstrou lesão significativa hepatocitária ou biliar. No entanto, um estudo recente de *Wang et al*, documentou a capacidade do SARS-CoV-2 replicar no hepatócito, tendo assim um efeito citopático direto. <sup>17</sup>

## **COVID-19 e doença hepática prévia:**

A pandemia associada à COVID-19 veio revolucionar a abordagem dos doentes com doenças crónicas. Múltiplos estudos demonstraram uma elevada prevalência de comorbidades em doentes infetados pelo SARS-CoV-2, influenciando negativamente o prognóstico, destacando-se a hipertensão arterial, a diabetes e as doenças cardiovasculares.<sup>19,20</sup>

No que concerne à patologia hepática, e apesar de muito prevalente em todo o mundo, a sua interação com a COVID-19 está ainda em estudo, estando descritas prevalências que oscilam entre os 2% e 11%.<sup>2</sup> Num dos maiores estudos realizados em doentes com infeção por SARS-CoV-2, a prevalência de doença hepática, neste caso infeção pelo vírus de Hepatite B, era de 2,1%, sendo que os casos mais graves apresentaram maior prevalência de infeção do que os menos graves (2.4% vs 0.6%).<sup>21</sup>

Outros autores verificaram ainda que doentes com doença hepática prévia apresentavam maior risco de infeção severa e mortalidade, possivelmente devido a maior prevalência de trombocitopenia e linfopenia nestes doentes.<sup>22,23</sup> Contudo, uma revisão sistemática que apenas conseguiu incluir sete artigos com um total de 702 doentes, verificou não haver uma relação entre a presença de doença hepática crónica e a gravidade da infeção por SARS-CoV-2<sup>24</sup>, e uma meta-análise realizada por *Mantovani et al*, demonstrou a presença de doença hepática crónica em apenas 3% dos infetados.<sup>25</sup>

## **Tratar a doença hepática durante a pandemia de COVID-19:**

A pandemia de COVID-19 criou múltiplos desafios devido a um consumo importante de recursos humanos e materiais, relegando todas as outras patologias para segundo plano. No entanto, a manutenção dos cuidados de saúde dos doentes com patologia hepática é essencial.

Várias abordagens têm sido desenvolvidas para, por um lado, reduzir ao máximo o contacto entre os doentes, profissionais e instituições de saúde, diminuindo assim a disseminação nosocomial do vírus, sem nunca se poder descuidar os cuidados destes doentes, promovendo a oferta dos melhores cuidados de saúde.<sup>3,26-28</sup>

No que diz respeito à abordagem dos doentes em consulta externa, deve-se optar, sempre que possível, pela realização de teleconsulta, reduzindo as consultas presenciais para situações excecionais. A teleconsulta desempenha um papel central, permitindo uma interação fácil com o clínico, assim como uma rápida orientação em casos de situações mais graves. A possibilidade de acesso remoto ao perfil do doente, assim como a extensão da prescrição medicamentosa para períodos de tempo alargados, permite também uma maior comodidade na orientação destes doentes.

No que diz respeito aos doentes com hepatite C e hepatite B em tratamento ativo e sem infeção por SARS-CoV-2, poderão continuar a levantar os seus tratamentos

na farmácia de ambulatório sob marcação prévia. Nos doentes com hepatite C ou B e COVID-19, não há evidência de efeitos adversos, havendo relatos de uma possível ação antivírica sob o SARS-CoV-2, embora ainda não tenha sido totalmente demonstrada. Todavia, em caso de tratamento com interferão, esta terapêutica deverá ser interrompida pelo risco de induzir uma tempestade de citocinas.<sup>28</sup>

Vários estudos reportaram uma relação direta entre a síndrome metabólica e a gravidade da COVID-19.<sup>29,30</sup> Os doentes com doença do fígado gordo não alcoólico apresentam um risco mais elevado de internamento, necessidade de ventilação mecânica e mortalidade pelas várias comorbilidades associadas (obesidade, diabetes e hipertensão), mas um estudo multicêntrico demonstrou uma relação direta entre a presença de doença do fígado gordo não alcoólico e a gravidade de infecção por SARS-CoV-2, mesmo em jovens sem fatores de risco.<sup>31</sup> Desta forma, aos doentes com doença do fígado gordo não alcoólico e também aos doentes com doença hepática alcoólica deverá ser promovida a realização de exercício físico, abstinência alcoólica e a manutenção de uma alimentação equilibrada durante e para além do período de pandemia.

Os doentes com patologia hepática autoimune deverão continuar a medicação instituída, visto que os doentes sob terapêutica imunossupressora não parecem ter risco aumentado de ARDS, enquanto uma agudização da sua doença hepática iria obrigar a doses elevadas de corticoterapia, que por sua vez iria aumentar o risco de infecção por SARS-CoV-2.<sup>31,32</sup> No entanto, estes doentes poderão ter maior risco de infecção pelo que na presença de sintomas, ainda que ligeiros, deverão ser rapidamente testados.<sup>28</sup>

Os doentes com doença hepática crónica em estadio de cirrose constituem um desafio mais complexo.

Nos doentes com cirrose compensada, a abordagem através de teleconsulta, com uma avaliação detalhada das queixas, mas também da presença de edemas periféricos, de ascite, ou de episódios de encefalopatia poderá ser suficiente. Reforça-se ainda a necessidade da manutenção das terapêuticas profiláticas como os beta-bloqueadores para prevenção de hemorragia varicosa ou antibioterapia profilática em doentes com peritonite bacteriana espontânea prévia.

Contudo, os doentes com cirrose descompensada obrigam a uma intervenção mais cuidada, com a realização de paracentese em doentes com ascite de grande volume ou necessidade de internamento em situações de hemorragia digestiva, encefalopatia grau III e IV, síndrome hepato-renal ou peritonite bacteriana espontânea. Os internamentos devem ser restritos aos casos graves, sendo realizado previamente o rastreio de infecção por SARS-CoV-2. Um estudo revelou um aumento do número de internamentos de doentes cirróticos durante o período pandémico, em provável relação com o menor apoio e necessidade de cuidados hospitalares destes doentes.<sup>33</sup>

O rastreio de hepatocarcinoma teve de ser adiado durante os períodos mais críticos, mantendo-se em doentes com elevação de alfa-fetoproteína ou com suspeita em exame de imagem prévio. Neste sentido, mantendo-se a atividade da consulta multidisciplinar, os tratamentos do hepatocarcinoma devem ser mantidos.<sup>26</sup>

No que concerne à realização de exames endoscópicos, devem ser avaliados por uma equipa vocacionada que deverá priorizar os procedimentos a serem realizados em tempos de pandemia.

Os exames endoscópicos são procedimentos geradores de aerossóis, pelo que obrigam à sua realização sob equipamento de proteção individual, que deverá incluir touca, proteção ocular, máscara K95, bata impermeável e dois pares de luvas.<sup>3,34,35</sup>

O rastreio de varizes em doentes com suspeita de hipertensão portal deverá ser adiado, privilegiando-se a avaliação não invasiva. Desta forma, a realização de endoscopia alta deverá ser restrita aos doentes com varizes grandes e estigmas de alto risco, doentes com hemorragia varicosa recente em programa de laqueação ou em doentes com suspeita de hemorragia atual (melenas/hematemeses).<sup>26,28</sup>

A realização de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica poderá ter de ser restrita aos casos de colangite, pancreatite aguda biliar e suspeita de colangiocarcinoma.<sup>26,28</sup>

A verdade é que, se numa fase de plena pandemia todas as estratégias foram adaptadas no sentido de priorizar os doentes mais graves, adiando alguns procedimentos não urgentes, com a melhoria da situação pandémica, há um progressivo regresso à normalidade, com manutenção de algumas estratégias que demonstraram ser custo-eficazes. Desta forma, todos os doentes com doença hepática deverão ser tratados da melhor forma possível, o rastreio de hepatocarcinoma deverá ser realizado em todos os doentes, assim como os procedimentos endoscópicos deverão ser realizados em todos os doentes e não apenas em doentes selecionados.

### **Transplante hepático e COVID-19:**

A pandemia de COVID-19 e consequente limitação de recursos colocou a atividade da transplantação hepática perante uma realidade emergente, mas com diferentes cenários entre grupos, pela prevalência da infeção, pelos meios técnicos e humanos mobilizados para cuidados intensivos, pela capacidade transfusional local e a necessidade de deslocação de profissionais do transplante para a atividade em ambiente COVID.

A diminuição do número de transplantes hepáticos foi uma realidade comunicada entre grupos em diferentes reuniões, logo no início da pandemia, e publicada em descrições iniciais<sup>36-38</sup>. Com a evolução da mesma, assistimos a uma lenta e não sustentada reativação da atividade da transplantação, novamente diminuída com o agravar da pandemia de COVID-19.<sup>39</sup> O efeito da pandemia na transplantação foi muito diferente entre regiões, houve diminuição do número de transplantes, mesmo em áreas com prevalência de infeção baixa, e muitas dificuldades em reajustar planos

para realidades distintas. As organizações de transplantação de diferentes países europeus têm difundido regularmente a atividade da transplantação hepática, desde o início da pandemia, e divulgado as medidas tomadas.<sup>40,41</sup> Como era esperado, a baixa de transplantes foi também consequência da diminuição do número de dadores referenciados.<sup>42</sup> A doação e a transplantação exigem a operacionalidade de vários setores do hospital e em particular dos cuidados intensivos, pelo que quando da pandemia foi muito difícil manter níveis mínimos de transplantação.

Os danos colaterais da interrupção e diminuição da atividade da transplantação são enormes, e poderemos calcular quantos doentes faleceram em lista ativa e quantos com carcinoma hepatocelular vieram a falecer, por *drop-out* da lista. Outros doentes referenciados ou não, podem não ter tido a oportunidade de uma avaliação imediata e eventual priorização em lista, que noutra altura seria equacionada. Quantificar estes últimos, é uma tarefa difícil, por depender de realidades mal identificadas dos hospitais de origem desses doentes. Porém, outros já demonstraram que, para além da diminuição de internamentos em doentes com cirrose, se verificou uma mudança de estratégia de altas e de referências, provavelmente relacionadas com um propósito de diminuição de exposição dos doentes aos cuidados de saúde.<sup>43</sup>

A aprendizagem de gestão do doente transplantado foi um processo dinâmico e reajustado permanentemente, baseado numa grande exigência pessoal e na adaptação aos meios disponíveis. O seguimento médico dos doentes transplantados na sua maioria teve de ser não presencial, e a monitorização analítica do enxerto, foi adiada, sempre que existia uma estabilidade analítica e clínica anterior. Porém, em transplantados mais recentes ou com complicações, o controlo analítico foi realizado sempre que indicado. As dosagens de medicação imunossupressora foram mantidas, de acordo com o acesso a exames analíticos para sua monitorização, e tem sido consensual o adiamento de diminuições de dose de imunossupressão para quando o controlo analítico está facilitado. O acesso à medicação imunossupressora e antiviral foi sempre possível, com recurso a novas estratégias de entrega no domicílio.

Os trabalhos publicados nos primeiros meses de pandemia, em 2020, relataram uma maior gravidade da infeção nos doentes transplantados nomeadamente hepáticos, com uma mortalidade superior à da população não transplantada.<sup>44,45</sup>

Mais recentemente, e num estudo multicêntrico, foi confirmada uma mortalidade maior em doentes transplantados hepáticos,<sup>46</sup> mas estes dados não foram confirmados num outro grande estudo multicêntrico.<sup>47</sup> Por outro lado, a presença de comorbilidades, associadas a pior prognóstico da infeção por COVID-19, nem sempre se associou a um pior prognóstico.<sup>48</sup>

A análise destes estudos e as contradições observadas em alguns dos resultados, podem ser explicadas pelos diferentes critérios de hospitalização, de altas e de admissão em unidades de cuidados intensivos, que variaram entre as diferentes regiões e durante as várias fases da pandemia.

No conjunto de 746 doentes seguidos pela Unidade de Transplante Hepático e Pancreático do Centro Hospitalar Universitário do Porto, até 31 de janeiro de 2021, foram infetados pelo SARS-CoV-2 um conjunto de 46 doentes. Apenas três doentes foram infetados na primeira vaga da pandemia. Na sua maioria estiveram oligossintomáticos e foram tratados no domicílio. Houve um óbito, que não pudemos relacionar com a infeção pelo SARS-CoV-2.

A alocação de doentes em lista ainda representa um grande desafio, devendo cuidar-se da equidade, bem como da igualdade no acesso ao transplante nas circunstâncias atuais, em que deve ser acautelada a segurança do doente e dos profissionais envolvidos no transplante. O transplante hepático durante períodos de maior gravidade da pandemia colocou duas grandes questões:

- Quem podemos transplantar dadas as limitações atuais?
- Quem devemos transplantar dada a gravidade do quadro clínico e o risco de morrer a curto prazo?

As raras publicações sobre a atividade de transplantação no início da pandemia de COVID-19 sugeriam optar por doentes com risco muito grande de mortalidade a curto prazo.<sup>38</sup> Porém, quando da alocação de enxerto devíamos acautelar: a exclusão de recetores de elevado risco de complicações por transplante, em que se previa uma utilização prolongada de cuidados intensivos, bem como evitar dadores marginais, de modo a minimizar a disfunção precoce do enxerto. As normas para exclusão de infeção pelo SARS-CoV-2 do dador e do recetor foram protocoladas, bem como novas estratégias de rastreio de infeção por COVID-19 durante o internamento e procedimentos invasivos.

A maior dificuldade que se nos depara atualmente é a retoma da atividade de transplantação num cenário único, de um grande aumento do número de doentes em lista ativa e uma maior proporção de doentes graves com falência de outros órgãos, para além do fígado. As decisões tomadas terão de ser consensuais, bem discutidas e reavaliadas continuamente, de acordo com a realidade nacional e local.

Em conclusão, a pandemia de COVID-19 criou uma nova e dura realidade com constantes desafios, não só na assistência diária aos doentes infetados, mas também na prestação de cuidados aos nossos doentes com patologia hepática.

A necessidade de reajustamento da atividade clínica durante a pandemia, também permitiu descobrir outros meios de gestão de recursos que em muitas situações poderão ser concretizados num futuro imediato.

Urge ainda perceber quais os mecanismos e impacto no prognóstico das alterações hepáticas associadas à COVID-19.

A análise do impacto da pandemia na mortalidade do doente com doença hepática de diferente gravidade é difícil de calcular pelos tão variados fatores que

podem ter influenciado a vigilância e tratamentos destes doentes: perda e adiamento de consultas e de exames complementares, diminuição da capacidade de internamento e de intervenção adequada, não esquecendo a ausência do controlo dos fatores de risco de agravamento da doença hepática.

## **Bibliografia:**

1. Chen N, Zhou M, Dong X et al. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study*. Lancet 2020; **395**: 507-513.
2. Zhang C, Shi L, and Wang FS. *Liver injury in COVID-19: management and challenges*. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; **5**: 428-430.
3. Musa S, *Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now?* Arab J Gastroenterol 2020; **21**:3-8.
4. Li J and Fan JG. *Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease*. J Clin Transl Hepatol 2020; **8**: 13-17.
5. Richardson, S et al. *Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area*. JAMA 2020; **323**: 2052-2059.
6. C Liu, Z C Jiang, C X Shao et al. *[Preliminary study of the relationship between novel coronavirus pneumonia and liver function damage: a multicenter study]*. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2020; **28**:107-111.
7. Cai Q, Huang D, Yu H et al., *COVID-19: Abnormal liver function tests*. J Hepatol 2020;**73**: 566-574.
8. Parohan M, Yaghoubi S, and Seraji A. *Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies*. Hepatol Res 2020; **50**: 924-935.
9. Xie H, Zhao J, Lian L et al. *Clinical characteristics of non-ICU hospitalized patients with coronavirus disease 2019 and liver injury: A retrospective study*. Liver Int 2020; **40**:1321-1326.
10. Wang D, Hu B, Hu C et al., *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China*. JAMA 2020; **323**:1061-1069.
11. Fan Z, Chen L, Li J et al. *Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality*. Clin Gastroenterol Hepatol 2020; **18**: 1561-1566.
12. Feng G, Zheng KI, Yan Q-Q et al. *COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies*. J Clin Transl Hepatol 2020; **8**: 18-24.
13. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S et al. *First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States*. N Engl J Med 2020; **382**: 929-936.
14. Xu Z, Shi L, Wang Y et al., *Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome*. Lancet Respir Med 2020;**8**: 420-422.
15. Sun J, Aghemo A, Forner A et al. *COVID-19 and liver disease*. Liver Int 2020;**40**:1278-128.
16. Yao N, Wang SN, Lian JQ et al. *[Clinical characteristics and influencing factors of patients with novel coronavirus pneumonia combined with liver injury in Shaanxi region]*. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi 2020;**28**:234-239.
17. Wang Y, Liu S, Liu H et al. *SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19*. J Hepatol 2020; **73**: 807-816.
18. Metaweia MI, Yousif WI, and Moheb I. *COVID 19 and liver: An A-Z literature review*. Dig Liver Dis 2021; **53**: 146-152.

19. Badawi A and Ryoo SG. *Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis*. Int J Infect Dis 2016;**49**: 129-33.
20. Zhou F, Yu T, Du R et al., *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study*. Lancet 2020; **395**: 1054-1062.
21. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y et al. *Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China*. N Engl J Med 2020;**382**: 1708-1720.
22. Oyelade T, Alqahtani J and Canciani G. *Prognosis of COVID-19 in Patients with Liver and Kidney Diseases: An Early Systematic Review and Meta-Analysis*. Trop Med Infect Dis 2020; **5**:80.
23. Qi X, Yanna Liu Y, Wang J et al. *Clinical course and risk factors for mortality of COVID-19 patients with pre-existing cirrhosis: a multicentre cohort study*. Gut 2021; **70**: 433-436.
24. Lippi G, de Oliveira MHS, and Henry BM. *Chronic liver disease is not associated with severity or mortality in Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2020; **33**:114–120.
25. Mantovani A, Beatrice G and Dalbeni A. *Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: A meta-analysis*. Liver Int 2020; **40**:1316–1320.
26. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU et al. *Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID Position Paper*. JHEP Reports 2020; **2**: 100113.
27. Serper M, Cubell AW, Deleener ME et al. *Telemedicine in Liver Disease and Beyond: Can the COVID-19 Crisis Lead to Action?* Hepatology 2020; **72**:723-728.
28. Hamid S, Alvares da Silva MR, Burak KW et al. *WGO Guidance for the Care of Patients With COVID-19 and Liver Disease*. J Clin Gastroenterol 2021; **55**: 1-11.
29. Kassir R. *Risk of COVID-19 for patients with obesity*. Obes Rev 2020; **21**: e13034.
30. Zhou YJ, Zheng KI, Wang X-B et al. *Younger patients with MAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: A multicenter preliminary analysis*. J Hepatol 2020; **73**: 719-721.
31. Isabel Garrido, Rodrigo Liberal, Guilherme Macedo. Review article: COVID-19 and liver disease-what we know on 1st May 2020. Aliment Pharmacol Ther 2020;**52**:267-275
32. Lleo A, Invernizzi P, Lohse AW et al. *Management of patients with Autoimmune Liver Disease during COVID-19 pandemia*. J Hepatol 2020; **73**:453-455.
33. Gaspar R, Liberal R, Branco CC, et al. *Trends in cirrhosis hospitalizations during the COVID-19 pandemic*. Dig Liver Dis 2020; **52**: 942-943.
34. Sultan S, Lim JK, Altayar O et al. *AGA Institute Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic*. Gastroenterology 2020; **159**:739-758.
35. Repici A, Maselli R, Colombo M et al., *Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know*. Gastrointest Endosc 2020; **92**:192-197.
36. Moeckli B, Peloso A, Oldani G et al., *The Swiss approach to the COVID-19 outbreak*. Am J Transplant 2020 ;**20**:1935-1936.

37. Angelico R, Trapani S, Manzia TM et al. *The COVID-19 outbreak in Italy: Initial implications for organ transplantation programs*. Am J Transplant 2020; **20**:1780-1784.
38. Maggi U, De Carlis L, Yiu D et al. *The impact of the COVID-19 outbreak on Liver Transplantation programmes in Northern Italy*. Am J Transplant, 2020; **20**:1840-1848.
39. Miller J, Wey A, Musgrove D et al. *Mortality among solid organ waitlist candidates during COVID-19 in the United States*. Am J Transplant 2021; **6** : 10.1111.
40. Available from: <https://www.ipst.pt/>.
41. Available from: <http://www.ont.es/>.
42. Dominguez-Gil B, Coll E, Fernández-Ruiz M et al. *COVID-19 in Spain: Transplantation in the midst of the pandemic*. Am J Transplant 2020;**20**: 2593-2598.
43. Mahmud N, Hubbard RA, Kaplan DE et al. *Declining Cirrhosis Hospitalizations in the Wake of the COVID-19 Pandemic: A National Cohort Study*. Gastroenterology 2020; **159**:1134-1136.
44. 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**:1800-1808.
45. Webb GJ, Moon AM, Barnes E et al. *Determining risk factors for mortality in liver transplant patients with COVID-19*. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020; **5**: 643-644.
46. Dumortier J, Duvoux C, Roux O et al. *Covid-19 in liver transplant recipients: the French SOT COVID registry*. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2021; **45**:101639.
47. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M et al. *Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients*. J Hepatol 2021;**74**: 148-155.
48. Becchetti C, Zambelli MF, Pasulo L et al. *COVID-19 in an international European liver transplant recipient cohort*. Gut 2020; **69**:1832-1840.