



# Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença

## — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)

### COVID-19: doença hepática

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

<sup>1</sup> Centro Hospitalar Universitário São João.

<sup>2</sup> Centro Hospitalar Universitário do Porto.

**Alterações hepáticas na infeção por SARS-CoV-2** — A alteração das provas hepáticas nos 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> A evidência mais recente aponta ainda para uma possível relação entre a subida das transaminases e a gravidade clínica, em que os casos mais graves apresentavam elevações mais pronunciadas quando comparada com os casos mais ligeiros.<sup>5</sup>

Vários mecanismos de lesão hepática foram já descritos: lesão imuno-mediada pela tempestade de citocinas após a infeção pelo SARS-CoV-2, hepatite hipóxica por anoxia nos casos mais severos e hepatotoxicidade associada a fármacos como o lopinavir/ritonavir, remdesivir, cloroquina ou tocilizumab. Apesar de ter sido sugerida uma possível toxicidade direta pelo vírus, uma vez que o receptor pelo qual o SARS-CoV-2 entra nas células epiteliais alveolares — ACE2 — é também expresso em grande quantidade nos ductos biliares, a verdade é que este mecanismo ainda não foi demonstrado e o facto de não se verificarem aumento significativo de marcadores de colestase (gama-glutamyltransferase, fosfatase alcalina ou bilirrubina) torna menos provável este mecanismo, sendo que a análise histopatológica de tecido hepático não demonstrou lesão significativa hepatocitária ou biliar.<sup>6-9</sup>

**COVID-19 e doença hepática prévia** — A pandemia associada ao COVID-19 veio revolucionar a abordagem dos doentes com doenças crónicas. Múltiplos estudos recentes demonstraram uma elevada prevalência de comorbilidades em doentes infetados pelo SARS-CoV-2, influenciando negativamente o prognóstico, destacando-se a hipertensão arterial, diabetes e as doenças cardiovasculares.<sup>10,11</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>12</sup> Contudo, uma revisão

sistemática que apenas conseguiu incluir 7 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 e uma meta-análise realizada por *Mantovani et al*, demonstrou a presença de doença hepática crónica em apenas 3% dos infetados.<sup>13,14</sup>

**Tratar doença hepática durante a pandemia COVID-19** — A pandemia 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 e profissionais e instituições de saúde, diminuindo assim a disseminação nosocomial do vírus, sem nunca se poder descurar os cuidados destes doentes, promovendo a oferta dos melhores cuidados de saúde.<sup>3,15,16</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.

Os doentes com hepatite C e hepatite B poderão continuar a poder levantar os seus tratamentos na farmácia de ambulatório sob marcação prévia, permitindo assim manter os seus tratamentos.

Aos doentes com doença do fígado gordo não alcoólico e com doença hepática alcoólica deverá ser promovida a realização de exercício físico, abstinência alcoólica e a manutenção de uma alimentação equilibrada.

Segundo a evidência mais recente, os doentes com patologia hepática auto-imune deverão continuar a medicação instituída, visto que os doentes sob terapêutica imunossupressora não parecem ter risco aumentado de ARDS, enquanto que uma agudização da sua doença hepática iria obrigar a doses elevadas de corticoterapia, que por sua vez iria aumentar o risco de infeção por SARS-CoV-2.<sup>17</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, ascite, trânsito intestinal ou episódios de encefalopatia poderá ser suficiente. Reforça-se ainda a necessidade da manutenção das terapêuticas profilática 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 infeção por SARS-CoV-2.

O rastreio de hepatocarcinoma (HCC) poderá ser adiado durante este período crítico, 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 HCC devem ser mantidos.<sup>15</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 2 pares de luvas.<sup>3,18,19</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>15</sup>

A realização de colangiopancreatografia retrógrada endoscópica deverá ser restrita aos casos de colangite, pancreatite aguda biliar e suspeita de colangiocarcinoma.<sup>15</sup>

**Transplante hepático e COVID-19** — A pandemia 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 em 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 tem sido uma realidade descrita mas também transmitida em diferentes reuniões entre grupos.<sup>20,21</sup> Como era esperado a baixa de transplantes acompanhou o número de dadores referenciados.<sup>21,22</sup>

Os danos colaterais da interrupção da atividade da transplantação são enormes, e num futuro próximo poderemos calcular quantos doentes faleceram em lista ativa e quantos drop-out houve de lista, por carcinoma hepatocelular. 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.

O seguimento médico dos doentes transplantados na sua maioria deve ser não presencial, e a monitorização analítica do enxerto, deve ser adiada, sempre que existe uma estabilidade anterior. Porém, em transplantados mais recentes ou com complicações, a monitorização analítica tem de ser realizada. A medicação imunossupressora deve ser mantida, sempre que não existe um quadro infeccioso de novo, aguardando o maior acesso a exames analíticos, para uma redução desejável, no futuro. O acesso à medicação imunossupressora e antivirais deve ser facilitado.

No conjunto de 718 doentes contactados pela Unidade de Transplante Hepático e Pancreático do Centro Hospitalar Universitário do Porto, nesta data temos conhecimento de apenas três doentes infetados pelo SARS-CoV-2, oligoassintomáticos e no domicílio.

A maior dificuldade que se nos depara atualmente é a retoma da atividade de transplantação num cenário único, e em mudança acelerada para uma melhoria, mas em que um eventual agravamento é possível. As decisões tomadas terão de ser consensuais, bem discutidas e reavaliadas continuamente de acordo com a realidade nacional e local.

Apesar de algumas incertezas, é consensual existir risco de transmissão do SARS-CoV-2, mesmo que acautelados todos os meios de conhecimento atual para exclusão da infeção no dador.<sup>22</sup> A transmissão pode ocorrer, apesar da presença do SARS-CoV-2 ser detetada raramente no sangue e da carga viral ser reduzida.<sup>23</sup> Por outro lado, a transmissão pode acontecer no período per operatório e talvez mais facilmente num ambiente de cuidados intensivos. Apesar de ainda haver dúvidas sobre o risco de infeção COVID 19 grave no doente sob imunossupressão, estes podem ter cargas virais mais elevadas e representarem um maior risco de transmissão da infeção.<sup>24</sup>

A alocação de doentes em lista representa talvez o maior desafio, devendo manter-se a equidade, bem como a igualdade no acesso ao transplante nas circunstâncias atuais, em que deve ser acautelada a segurança do doente e dos profissionais envolvidos no transplante. A dúvida de transplantar neste momento divide-se entre:

- 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 ainda raras publicações sobre a atividade de transplantação no início da pandemia COVID sugerem optar por doentes com risco muito grande de mortalidade a curto prazo.<sup>22</sup> Porém, em recentes webinars as discussões de responsáveis por diferentes grupos de transplantação hepática adiantam que devemos acautelar quando da alocação de enxerto: exclusão de recetores de elevado risco de complicações per transplante, em que se preveja 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 do dador e do recetor estão protocoladas, mas deve ser providenciado um consentimento informado para o recetor dado o potencial risco de infeção nosocomial.

**Conclusão** — A pandemia 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.

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

## referências —

- 1.** Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, 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, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020.
- 3.** Musa S. Hepatic and gastrointestinal involvement in coronavirus disease 2019 (COVID-19): What do we know till now? *Arab J Gastroenterol* 2020.
- 4.** Li J, Fan JG. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8:13-17.
- 5.** Liu C, Jiang ZC, Shao CX, Zhang HG, Yue HM, Chen ZH, Ma BY, 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;28:148-152.
- 6.** Feng G, Zheng KI, Yan QQ, Rios RS, Targher G, Byrne CD, Poucke SV, et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: Current Insights and Emergent Therapeutic Strategies. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8:18-24.
- 7.** Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020;382:929-936.
- 8.** Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, Liu S, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020.
- 9.** Sun J, Aghemo A, Forner A, Valenti L. COVID-19 and liver disease. *Liver Int* 2020.
- 10.** Badawi A, 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;49:129-133.
- 11.** Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, 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.
- 12.** Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020.

- 13.** Lippi G, de Oliveira MHS, 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.
- 14.** Mantovani A, Beatrice G, Dalbeni A.  
Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: A meta-analysis.  
Liver Int 2020.
- 15.** Boettler T NP, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T,.  
Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID Position Paper.  
JHEP Reports 2020.
- 16.** Serper M, Cubell AW, Deleener ME, Casher TK, Rosenberg DJ, Whitebloom D, Rosin RM.  
Telemedicine in Liver Disease and Beyond: Can the COVID-19 Crisis Lead to Action?  
Hepatology 2020.
- 17.** Lleo A, Invernizzi P, Lohse AW, Aghemo A, Carbone M.  
Highlights for management of patients with Autoimmune Liver Disease during COVID-19 pandemic.  
J Hepatol 2020.
- 18.** Sultan S, Lim JK, Altayar O, Davitkov P, Feuerstein JD, Siddique SM, Falck-Ytter Y, et al.  
AGA Institute Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic.  
Gastroenterology 2020.
- 19.** Repici A, Maselli R, Colombo M, Gabbiadini R, Spadaccini M, Anderloni A, Carrara S, et al.  
Coronavirus (COVID-19) outbreak: what the department of endoscopy should know.  
Gastrointest Endosc 2020.
- 20.** Moeckli B, Peloso A, Oldani G, Orci LA, Banz V, Dutkowski P, Toso C, et al.  
The Swiss approach to the COVID-19 outbreak.  
Am J Transplant 2020.
- 21.** Angelico R, Trapani S, Manzia TM, Lombardini L, Tisone G, Cardillo M.  
The COVID-19 outbreak in Italy: Initial implications for organ transplantation programs.  
Am J Transplant 2020.
- 22.** Maggi U, De Carlis L, Yiu D, Colledan M, Regalia E, Rossi G, Angrisani M, et al.  
The impact of the COVID-19 outbreak on Liver Transplantation programmes in Northern Italy.  
Am J Transplant 2020.
- 23.** Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, Niemeyer D, et al.  
Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019.  
Nature 2020.
- 24.** Michaels MG, La Hoz RM,  
Danziger-Isakov L, Blumberg EA, Kumar D, Green M, Pruett TL, et al.  
Coronavirus disease 2019: Implications of emerging infections for transplantation.  
Am J Transplant 2020.