


































Diferenças de Gênero na COVID-19 entre Receptores de Transplante de Fígado: Resultados de uma Coorte Multicêntrica Brasileira

Elaine Cristina Ataíde¹ , Eduardo Riccetto^{1,*} , Tercio Genzini^{2,3} , Regina Gomes Santos⁴ , Lúcio Filgueiras Pacheco Moreira⁵ , Laura Cristina Machado Pinto⁵ , Raquel SB Stucchi¹ , Simone Reges Perales¹ , Leticia Zanaga¹ , Renato Ferreira da Silva⁶, Rita CM Ferreira da Silva⁶, Luciana Haddad⁷ , Luiz A C D'Albuquerque⁶, Marcio Dias de Almeida⁷, Andre Watanabe⁸ , Gustavo S Peixoto⁹, Claudio Moura Lacerda de Melo¹⁰ , Renata Ferreira Bezerra¹⁰, Nertan Luiz Tefilli¹¹ , Marcia Halpern¹² , Maira Silva Godoy¹³, Marcelo Nogara¹³ , Jorge Marcelo Padilla Mancero¹⁴ , Huda Maria Noujaim¹⁴ , Jose Huygens Parente Garcia¹⁵ , Érika Bevilacqua Rangel¹⁶ , Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin¹ 

1. Universidade Estadual de Campinas  – Hospital de Clínicas – Campinas (SP) – Brasil. 2. Universidade de São Paulo  – Faculdade de Medicina – Hospital das Clínicas – São Paulo (SP) – Brasil. 3. Fundação Hospital Estadual do Acre – Rio Branco (AC) – Brasil. 4. Hospital Leforte  – São Paulo (SP) – Brasil. 5. Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa  – Rio de Janeiro (RJ) – Brasil. 6. Faculdade de Medicina São Jose do Rio Preto  – São Jose do Rio Preto (SP) – Brasil. 7. Hospital Israelita Alberto Einstein  – São Paulo (SP) – Brasil. 8. Instituto de Cardiologia do Distrito Federal  – Brasília (DF) – Brasil. 9. Hospital Meridional – Serra (ES) – Brasil. 10. Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira  – Recife (PE) – Brasil. 11. Hospital São Vicente  – Curitiba (PR) – Brasil. 12. Universidade Federal do Rio de Janeiro  – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho – Rio de Janeiro (RJ) – Brasil. 13. Hospital Santa Isabel – Blumenau (SC) – Brasil. 14. Hospital Beneficência Portuguesa  – São Paulo (SP) – Brasil. 15. Universidade Federal do Ceará  – Hospital Universitário Walter Cantídio – Fortaleza (CE) – Brasil. 16. Universidade Federal de São Paulo  – Hospital São Paulo – São Paulo (SP) – Brasil.

*Autor correspondente: eduardor@unicamp.br

Editora de seção: Edna Frasson S Montero 

Recebido: Jun 18, 2023 | Aceito: Ago 23, 2023

Como citar: Ataíde EC, Riccetto E, Genzini T, Santos RG, Moreira LFP, Pinto LCM, et al. Diferenças de Gênero na COVID-19 entre Receptores de Transplante de Fígado: Resultados de uma Coorte Multicêntrica Brasileira. *BJT*. 2023;26(01):e3223. https://doi.org/10.53855/bjt.v26i1.521_PORT

RESUMO

Introdução: A literatura existente apresenta perspectivas variadas sobre o impacto da COVID-19 em receptores de transplante de fígado. No entanto, nenhuma pesquisa investigou especificamente o papel das diferenças de gênero na manifestação da COVID-19 entre os receptores de transplante de fígado. Este estudo pretende examinar os efeitos da COVID-19 em receptores de transplante de fígado, com foco nas diferenças de gênero na apresentação e progressão da doença. **Métodos:** Conduzida como um estudo de coorte histórico multicêntrico, esta pesquisa coletou registros de pacientes por meio de um questionário on-line. O principal objetivo foi avaliar a mortalidade relacionada à COVID. Além disso, foram coletados dados demográficos, clínicos e laboratoriais relativos à apresentação e progressão da doença. **Resultados:** O estudo incluiu um total de 283 pacientes, sendo 76 do sexo feminino e 206 do sexo masculino. O período médio de acompanhamento para os homens foi de 99 dias (IQR 38-283), enquanto para as mulheres foi de 126 dias (IQR 44-291). Foi observada uma maior prevalência de doença cardiovascular nos homens ($p=0,002$). As mulheres frequentemente apresentavam perda de olfato ($p=0,021$), enquanto os homens geralmente apresentavam febre ($p=0,031$). Os níveis de ALT e gama-glutamil transferase foram significativamente elevados nos homens ($p=0,008$ e $0,004$, respectivamente). Embora tenha havido uma tendência de aumento da mortalidade nos homens, ela não alcançou significância estatística. **Conclusão:** Este estudo é a primeira tentativa de investigar as diferenças de gênero na COVID-19 entre os receptores de transplante de fígado. Nossos achados destacam a necessidade de uma abordagem abrangente e personalizada para tratar essa população de pacientes e ressaltam a importância de elucidar melhor a apresentação da doença nesses indivíduos.

Descritores: Transplante de Fígado; COVID-19; Necessidades Específicas de Gênero.

Gender Differences in COVID-19 Among Liver Transplant Recipients – Results from a Multicenter Brazilian Cohort

ABSTRACT

Introduction: Existing literature presents varying perspectives on the impact of COVID-19 on liver transplant recipients. However, no research has specifically investigated the role of gender differences in the manifestation of COVID-19 among liver transplant recipients. This study aims to examine the effects of COVID-19 on liver transplant recipients, with a focus on gender differences in disease presentation and progression. **Methods:** Conducted as a multicenter historical cohort study, this research collected patient records through an online questionnaire. Assessing COVID-related mortality was the main objective. Additionally, demographic, clinical, and laboratory data pertaining to disease presentation and progression were collected. **Results:** The study included a total of 283 patients, of whom 76 were female and 206 were male. The median follow-up period for males was 99 days (IQR 38–283), while for females, it was 126 days (IQR 44–291). A higher prevalence of cardiovascular disease was observed in males ($p=0.002$). Females frequently experienced a loss of smell ($p=0.021$), whereas males commonly exhibited fever ($p=0.031$). Levels of ALT and gamma-glutamyl transferase were significantly elevated in males ($p=0.008$ and 0.004 , respectively). Although there was a trend towards increased mortality in males, it did not reach statistical significance. **Conclusion:** This study is the first attempt to investigate gender differences in COVID-19 among liver transplant recipients. Our findings highlight the need for a comprehensive and personalised approach to treating this patient population and underscore the importance of further elucidating the disease presentation in these individuals.

Descriptors: Liver Transplantation; COVID-19; Gender-Specific Needs.

INTRODUÇÃO

Durante a atual pandemia de COVID-19, os centros de transplante enfrentaram reduções significativas no número de procedimentos realizados e encontraram novos desafios no acompanhamento e gerenciamento de receptores de transplante de órgãos sólidos (TOS). Nesse contexto, o impacto da infecção pelo SARS-CoV-2 nesses pacientes é motivo de grande preocupação, especialmente devido à maior vulnerabilidade percebida, resultante da imunossupressão e das comorbidades.¹⁻⁵

A literatura existente apresenta achados conflitantes em relação aos efeitos da COVID-19 em receptores de TOS, particularmente no caso de receptores de transplante de fígado (TF). Alguns autores observaram um aumento do risco de mortalidade associado à idade avançada e à maior carga de comorbidades entre esses pacientes,⁶⁻¹³ enquanto outros relatórios, incluindo meta-análises, não chegaram a conclusões semelhantes.¹⁴⁻¹⁶ Notavelmente, nenhum estudo ainda investigou as diferenças de gênero na apresentação da COVID-19 entre os receptores de TF.

Além disso, os estudos que contêm alguma subanálise sobre esse tópico se baseiam em amostras relativamente pequenas, predominantemente masculinas, com variabilidade étnica limitada e utilizam metodologias variadas. Dessa forma, este estudo busca relatar o impacto da COVID-19, as características da doença e a progressão em receptores de TF, concentrando-se nas diferenças de gênero encontradas na apresentação e progressão da doença nessa população.

MATERIAIS E MÉTODOS

Elaboramos este estudo como um estudo de coorte histórico multicêntrico, analisando registros de pacientes enviados por um questionário padronizado online em todas as instituições inscritas. O estudo incluiu pacientes receptores de TF com COVID-19 confirmada já em acompanhamento nos centros de estudo e que procuraram atendimento médico entre dezembro de 2019 e outubro de 2021. Os pacientes foram acompanhados até o óbito ou até o final do período do estudo.

Coletamos informações demográficas, clínicas e laboratoriais relativas à apresentação e à progressão da doença. Para garantir a conformidade ética, todos os participantes forneceram seu consentimento concordando com um termo padronizado aprovado pelo comitê de ética de cada instituição respectiva, aderindo aos princípios descritos na Declaração de Helsinque.

Embora tenhamos coletado dados sobre tratamentos específicos para a COVID-19, é importante observar que o estudo foi realizado durante um período em que muitos dos tratamentos atuais específicos para a COVID-19 eram desconhecidos ou ainda não estavam em uso. Consequentemente, o foco do estudo sobre esse tópico foi a coleta de dados relacionada à utilização de anticoagulação e terapia com corticosteroides.

Como o estudo começou antes da disponibilidade de qualquer vacina contra a COVID-19 no país, não coletamos informações sobre a posição da vacinação. Presumiu-se que os pacientes não estavam vacinados, pois, até os últimos meses do estudo, menos de 10% da população do país havia recebido cobertura completa de vacinação.¹⁷

A análise estatística foi realizada com o uso do programa SPSS, versão 23 (IBM, Armonk, NY, EUA). Foi realizada uma análise descritiva, e testes comparativos paramétricos ou não paramétricos foram empregados com base na normalidade das variáveis. As variáveis contínuas não normais foram avaliadas com o teste Q de Mann-Whitney, enquanto os testes t-Student e ANOVA foram utilizados para variáveis normais. O teste qui-quadrado foi aplicado a variáveis binárias discretas normais e não normais, e a regressão logística multinomial foi empregada para variáveis categóricas não binárias.

RESULTADOS

Incluimos 282 pacientes no estudo, dos quais 76 eram do sexo feminino e 206 do sexo masculino. A idade média geral foi de 60 anos (IQR: 53-67). O tempo médio desde o transplante foi de 2,6 (IQR: 1,0-6,3). Ambas as características foram homogêneas entre os gêneros. Os pacientes eram em sua maioria brancos (59%) e estavam acima do peso, com uma mediana de IMC de 27 (IQR 24-32). Os dados demográficos da população da amostra, comorbidades e sintomas na admissão são apresentados na Tabela 1. O tempo médio de acompanhamento foi de 99 dias (IQR 38-283) para homens e 126 para mulheres (IQR 94-291).

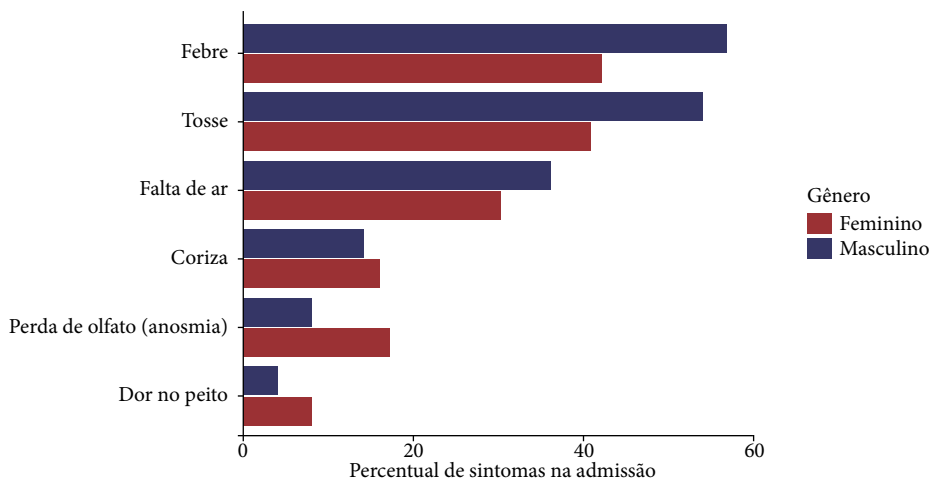
Tabela 1. Características gerais da população estudada, por gênero.

Característica	N	Feminino, N= 76 ¹	Masculino, N= N=207 ¹	Valor p ²
Idade	283	61 (47, 68)	60 (54, 66)	0,8
Etnia	276			0,2
Asiático		2 (2,6%)	1 (0,5%)	
Negro		4 (5,3%)	15 (7,2%)	
Mestiço		27 (36%)	61 (29%)	
Branco		43 (57%)	123 (59%)	
IMC	254	27 (23, 33)	28 (25, 32)	0,3
Anos desde o TF	259	2,0 (1,0, 5,0)	3,0 (1,0, 6,0)	0,2
<i>Comorbidades</i>				
Escala de Comorbidade de Charlson	283	1,0 (1,0, 1,0)	2,0 (2,0-2,0)	0,4
Diabete	259	29 (41%)	91 (48%)	0,3
Dislipidemia	259	3 (4,3%)	5 (2,6%)	0,4
Doença renal crônica	259	9 (13%)	25 (13%)	>0,9
Hipertensão	259	30 (43%)	92 (49%)	0,4
Doenças cardiovasculares	259	0 (0%)	23 (12%)	0,002
<i>Sintomas na admissão</i>				
Febre	283	32 (42%)	117 (57%)	0,031
Náusea	283	3 (3,9%)	13 (6,3%)	0,6
Odinofagia	283	4 (5,3%)	5 (2,4%)	0,3
Tosse	283	31 (41%)	111 (54%)	0,056
Coriza	283	12 (16%)	29 (14%)	0,7
Dispneia	283	23 (30%)	75 (36%)	0,3
Dor abdominal	283	1 (1,3%)	4 (1,9%)	>0,9
Diarreia	283	20 (26%)	40 (19%)	0,2
Hipoxemia	283	0 (0%)	3 (1,4%)	0,6
Perda do olfato	283	13 (17%)	16 (7,7%)	0,021
Assintomático	283	4 (5,3%)	11 (5,3%)	>0,9
Onda de doença	277			0,2
Primeira onda		30 (41%)	101 (50%)	
Segunda onda		44 (59%)	102 (50%)	
Tratamento em regime de internação ou ambulatorial	283			0,9
Paciente internado		46 (61%)	127 (61%)	
Ambulatorial		30 (39%)	80 (39%)	
Admissão na UTI	172	16 (35%)	52 (41%)	0,4
Óbitos de pacientes	259	9 (13%)	42 (22%)	0,092
Tempo de acompanhamento	268	99 (38, 283)	126 (44, 291)	0,4

¹Mediana (IQR); n (%). ²Teste de soma de classificação de Wilcoxon; teste exato de Fisher; teste qui-quadrado de Pearson. Fonte: Autores.

A maioria dos pacientes apresentava, pelo menos, uma comorbidade, sendo que apenas 18% não apresentavam nenhuma (14 mulheres e 37 homens). A mediana do índice de comorbidade de Charlson foi 2 para homens (IQR: 2) e 1 para mulheres (IQR: 1). A prevalência de comorbidades específicas foi semelhante entre os gêneros, com maior incidência de doenças cardiovasculares nos homens em comparação com as mulheres (p=0,002).

A maioria dos pacientes apresentou pelo menos um sintoma de COVID na admissão. Apenas 15 pacientes (5,3%) eram assintomáticos, dos quais 4 eram mulheres e 11 eram homens. A maioria dos sintomas foi distribuída uniformemente entre os gêneros, exceto pelo fato de as mulheres apresentarem mais frequentemente perda do olfato ($p=0,021$) em comparação com os homens, e os homens apresentarem mais frequentemente febre ($p=0,031$) em comparação com as mulheres. A distribuição dos sintomas entre os gêneros é exibida na Fig. 1.



Fonte: Autores.

Figura 1. Incidência percentual de sintomas de COVID na admissão por gênero.

Os níveis de transaminase e os testes de função hepática na admissão também apresentaram diferenças entre os gêneros. Os níveis médios de ALT foram significativamente mais altos nos homens do que nas mulheres ($p = 0,008$). A média dos níveis de gama-glutamil transferase também foi mais de duas vezes maior nos homens ($p=0,040$). A fosfatase alcalina e a AST também tenderam a ser mais altas em homens em nossa amostra; no entanto, essa tendência não alcançou significância estatística. Informações detalhadas sobre os perfis laboratoriais são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2. Valores laboratoriais na admissão, por gênero.

Característica	N	Em geral N = 283 ¹	Feminino N = 76 ¹	Masculino N = 207 ¹	Valor de P ²
AST	175	39 (25, 66)	32 (22, 63)	39 (26, 67)	0,4
ALT	176	34 (22, 72)	26 (18, 38)	38 (24, 79)	0,008
Fosfatase alcalina	138	125 (85, 252)	102 (81, 278)	131 (88, 248)	0,5
Gama-glutamil transferase	130	172 (72, 428)	105 (71, 280)	226 (74, 469)	0,040
Bilirrubina total	29	0,5 (0,3, 1,0)	0,8 (0,5, 0,9)	0,4 (0,3, 0,9)	0,3

¹Mediana (IQR); n (%). ²Teste de soma de pontos de Wilcoxon; teste exato de Fisher. Fonte: Autores.

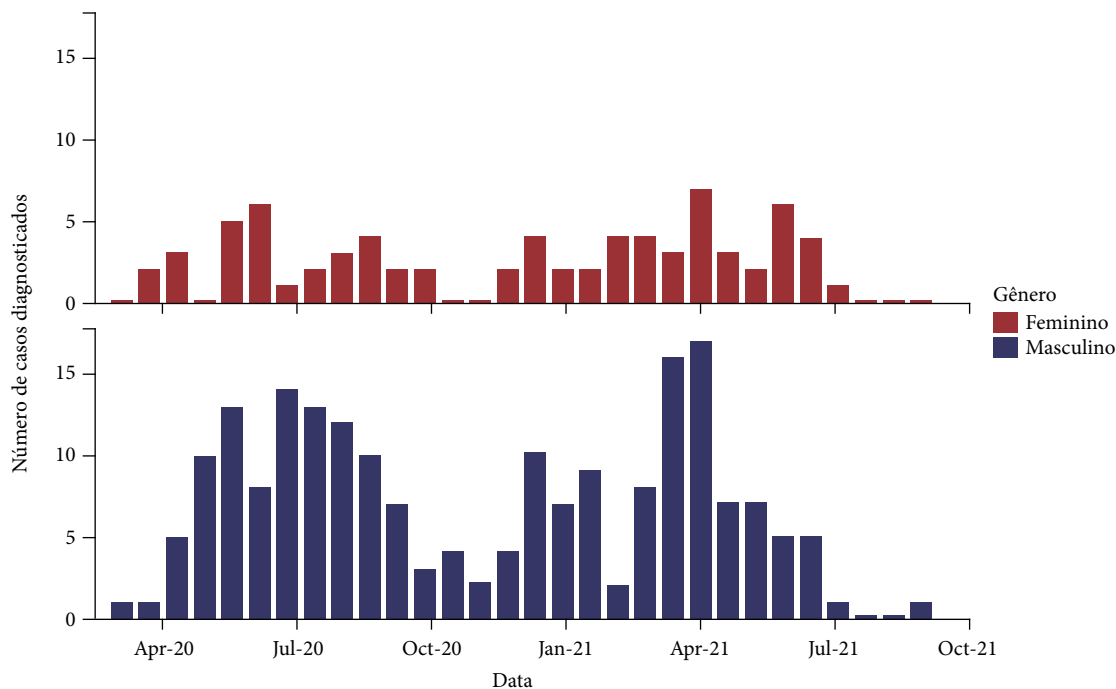
O uso de medicamentos imunossupressores em nossa amostra não diferiu significativamente, com mulheres e homens inscritos principalmente em regimes contendo Tacrolimus (84% das mulheres e 87% dos homens) e Micofenolato (54% das mulheres e 60% dos homens). Tanto os homens quanto as mulheres tiveram proporções semelhantes de modificações de imunossupressão juntamente com a infecção por COVID (53% e 52%, respectivamente). Informações detalhadas sobre os regimes imunossupressores são exibidas na Tabela 3.

Tabela 3. Uso de imunossupressores e tratamento após a admissão, por gênero.

Característica	N (%)	Feminino, N = 76 ¹	Masculino, N = 207 ¹	Valor de P ²
AZA	283	2 (2,6%)	4 (1,9%)	0,7
CsA	283	2 (2,6%)	9 (4,3%)	0,7
PRED	283	8 (11%)	15 (7,2%)	0,4
SIROLIMO	283	1 (1,3%)	3 (1,4%)	>0,9
TAC	283	64 (84%)	180 (87%)	0,6
MFS	283	41 (54%)	124 (60%)	0,4
EVR	283	12 (16%)	41 (20%)	0,4
Alteração ou suspensão do imunossupressor	268	37 (53%)	103 (52%)	>0,9

¹n(%). ²Teste exato de Fisher; teste qui-quadrado de Pearson. Fonte: Autores.

Tanto os homens quanto as mulheres foram igualmente afetados na primeira e na segunda onda da doença, e apresentaram as mesmas proporções de tratamento hospitalar e ambulatorial e frequência semelhante de internações na UTI, tempo de permanência na UTI, necessidade de ventilação mecânica e pronação. Embora tenha havido uma tendência de aumento da mortalidade no sexo masculino (42 pacientes ou 22%) em comparação com o sexo feminino (9 pacientes ou 13%), essa tendência não alcançou significância estatística. A incidência de casos em mulheres e homens seguiu um padrão bimodal mostrada na Fig. 2.



Fonte: Autores.

Figura 2. Histograma de casos diagnosticados no período do estudo, por gênero.

DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo apresentam uma nova abordagem para entender as infecções por COVID-19 em receptores de transplante de fígado e sugerem diferenças pequenas, mas fundamentais, entre a apresentação da doença e o efeito da COVID-19 no enxerto de fígado.

Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a abordar as diferenças de gênero entre a infecção por COVID-19 em receptores de TF. Portanto, os resultados deste estudo são fundamentais para o tratamento abrangente e individualizado dessa população de pacientes multifacetados e são um trampolim para uma maior compreensão da apresentação da doença nesses pacientes.

Com relação à posição da vacinação em nossa população, o início do estudo precedeu a ampla disponibilidade de imunizações no Brasil. Conseqüentemente, todos os pacientes incluídos no estudo foram classificados como não vacinados, pois os dados nacionais indicam que, até os últimos meses do estudo, menos de 10% da população do país havia sido vacinada.¹⁷

Embora essas características diferenciem a amostra da atual maioria dos receptores de transplante de fígado vacinados, essas diferenças podem ser atenuadas por evidências que sugerem menor eficácia da vacina nessa população específica.^{18,19}

Além disso, os achados do estudo ainda podem ser representativos do subconjunto de pacientes que não receberam a vacinação completa ou nenhuma vacinação, já que esses indivíduos são normalmente associados a taxas mais altas de mortalidade e casos graves. Esses casos são particularmente preocupantes, pois levantam questões sobre possíveis ajustes na imunossupressão.²⁰⁻²²

Nossos dados mostraram diferenças cruciais nos sintomas da COVID na admissão, dependendo do gênero. Até onde sabemos, nenhum outro estudo realizou essa análise no ambiente de transplante. No entanto, em indivíduos não transplantados, não foram observadas diferenças baseadas no gênero na apresentação dos sintomas,²³ embora outros tenham encontrado tosse e perda de olfato ou paladar em mulheres com mais frequência.²⁴ Da mesma forma, nosso estudo mostrou diferenças nos testes de função hepática entre os gêneros, o que não foi encontrado em nenhum outro estudo que incluísse população de transplante de órgãos sólidos. Por outro lado, os parâmetros laboratoriais da função hepática foram anormalmente mais altos em indivíduos do sexo masculino não transplantados, indicando uma carga de COVID-19 baseada no gênero.^{24,25}

Seja como for, alguns estudos anteriores analisaram o gênero como um fator de risco para o aumento da mortalidade em receptores de TF com COVID-19. A maioria dos estudos não encontrou uma associação entre esses fatores.^{6,8,10,11} Um, único estudo de Colmenero *et al.* relatou uma associação entre o gênero masculino e o aumento da mortalidade.²⁶

Estudos na população geral já sugeriram a associação entre COVID grave e gênero.²⁷ Esse achado é explicado por vários mecanismos, incluindo que o SARS-CoV-2 se liga à ACE2 (enzima conversora de angiotensina-2) com mais frequência em homens, já que o gene ACE2 é regulado pelo cromossomo X, bem como por diferenças baseadas no gênero na imunidade inata e adaptativa.^{28,29} Nosso estudo não encontrou diferenças na hospitalização ou admissão na UTI entre os gêneros, concordando com a literatura atual que parece negar essa associação em receptores de TF com COVID-19.^{12,30} Vale ressaltar a idade média (60 anos) das mulheres receptoras de TF, indicando que a maioria delas estava no período pós-menopausa, o que compromete a vantagem do estrogênio. Taxas semelhantes de progressão e mortalidade por COVID-19 foram observadas entre homens e mulheres na pós-menopausa em indivíduos não transplantados.³¹

Além disso, tanto os homens quanto as mulheres que receberam TF estavam com sobrepeso/obesidade em nosso estudo, o que pode ter contribuído para taxas semelhantes de resultados da COVID-19. A obesidade é um fator de risco independente para doença grave e mortalidade em pacientes com COVID-19, dado que essa comorbidade preexistente levou à disfunção imuno metabólica caracterizada por um aumento na expressão de ACE2 em células brônquicas e tecido adiposo, metabolismo prejudicado de macrófagos alveolares e hiperativação do sistema imunológico inato.³³ Da mesma forma, os receptores de TF do sexo masculino e feminino em nosso estudo foram igualmente afetados por comorbidades subjacentes, como diabetes mellitus, doença renal crônica e hipertensão, que estão associadas a taxas mais altas de mortalidade relacionada à COVID-19.³⁴

É importante ressaltar que nossas descobertas neste estudo preenchem importantes lacunas de conhecimento na patogênese e na apresentação da COVID-19 em receptores de TF, oferecendo novas análises entre os gêneros e sugerindo possíveis fatores para melhorar o gerenciamento individualizado desses pacientes.

No entanto, nossos dados têm suas limitações, principalmente porque são retrospectivos e baseados em registros de pacientes, o que aumenta o risco de viés de relato. No entanto, o volume de pacientes e o desenho multicêntrico do estudo atestam muito a qualidade dos dados coletados.

À luz dos resultados apresentados, fica claro que ainda há a possibilidade de entender melhor a patogênese da COVID-19 em receptores de TF. São necessárias mais pesquisas para estabelecer a causalidade entre esses fatores e comparar o gerenciamento de diferentes pacientes com base nas diferenças de presença deste estudo.

CONCLUSÃO

Em conclusão, apesar do grande volume de pesquisas voltadas para a compreensão do curso da doença da COVID-19 em populações especiais, principalmente em receptores de TF, nossos novos achados demonstram diferenças claras de gênero nesses pacientes e sugerem a necessidade de se empenhar em planos de cuidados mais individualizados, além de realizar mais estudos para entender melhor essas diferenças de gênero.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não têm nenhuma afiliação ou envolvimento com qualquer organização ou entidade que tenha qualquer interesse financeiro no assunto ou nos materiais discutidos neste manuscrito.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Contribuições científicas e intelectuais substanciais para o estudo: Elaine Cristina Ataíde, Eduardo Riccetto, Tercio Genzini, Regina Gomes Santos, Lucio Figueira Pacheco Moreira, Laura Cristina Machado Pinto, Raquel SB Stucchi, Simone Reges Perales, Leticia Zanaga, Renato Ferreira da Silva, Rita CM Ferreira da Silva, Luciana Haddad, Luiz A C D'Albuquerque, Marcio Dias de Almeida, André Watanabe, Gustavo S Peixoto, Claudio Moura Lacerda de Melo, Renata Ferreira Bezerra, Nertan Luiz Tefilli, Marcia Halpern, Maira Silva Godoy, Marcelo Nogara, Jorge Marcelo Padilla Mancero, Huda Maria Noujaim, Jose Huygens Parente Garcia, Érika Bevilaqua Rangel, Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin; **Concepção e projeto:** Elaine Cristina Ataíde, Eduardo Riccetto, Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin; **Análise e interpretação dos dados:** Eduardo Riccetto, Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin; **Redação do artigo:** Elaine Cristina Ataíde, Eduardo Riccetto, Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin; **Revisão crítica:** Elaine Cristina Ataíde, Eduardo Riccetto, Tercio Genzini, Regina Gomes Santos, Lucio Figueira Pacheco Moreira, Laura Cristina Machado Pinto, Raquel SB Stucchi, Simone Reges Perales, Leticia Zanaga, Renato Ferreira da Silva, Rita CM Ferreira da Silva, Luciana Haddad, Luiz A C D'Albuquerque, Marcio Dias de

Almeida, André Watanabe, Gustavo S Peixoto, Claudio Moura Lacerda de Melo, Renata Ferreira Bezerra, Nertan Luiz Tefilli, Marcia Halpern, Maira Silva Godoy, Marcelo Nogara, Jorge Marcelo Padilla Mancero, Huda Maria Noujaim, Jose Huygens Parente Garcia, Érika Bevilaqua Rangel, Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin; **Aprovação final:** Elaine Cristina Ataíde, Ilka de Fátima Santana Ferreira Boin

DECLARAÇÃO DE DISPONIBILIDADE DE DADOS

Os dados estão disponíveis mediante solicitação.

FINANCIAMENTO

Não se aplica.

AGRADECIMENTOS

A todos os participantes do Grupo Brasileiro de Estudos de Transplante COVID-19: Tercio Genzini, Regina Gomes Santos, Lucio Figueira Pacheco Moreira, Laura Cristina Machado Pinto, Jose Huygens Parente Garcia, Ilka FSF Boin, Raquel SB Stucchi, Elaine Cristina Ataíde, Eduardo Riccetto, Simone Reges Perales, Leticia Zanaga, Renato Ferreira da Silva, Rita CM Ferreira da Silva, Luciana Haddad, Luiz AC D´Albuquerque, Marcio Dias de Almeida, André Watanabe, Gustavo S Peixoto, Claudio Moura Lacerda de Melo, Renata Ferreira Bezerra, Nertan Luiz Tefilli, Maira Silva Godoy, Marcelo Nogara, Jorge Marcelo Padilla Mancero, Huda Maria Noujaim, Erika Bevilaqua Rangel, Agnaldo Soares Lima, Ivelise Regina Canito Brasil, Renato Hidalgo, Christian Evangelista Garcia, Ajith Kumar Sankarankutty, Adriano Mizziara Gonzalez, Andre Ibhram David, Mauricio Barros, Jose Ben-Hur de Escobar Ferraz Neto, Claudemiro Quireze Junior, Eduardo Fonseca.

REFERÊNCIAS

1. Kassas ME, Alboraei M, Balakosy AA, Abdeen N, Afify S, Abdalgaber M, et al. Liver transplantation in the era of COVID-19. *Arab J Gastroenterol*. 2020;21(2):69–75. <https://doi.org/10.1016%2Fj.ajg.2020.04.019>
2. Loinaz-Seguro C, Marcacuzco-Quinto A, Fernández-Ruiz M. Coronavirus disease 2019 in liver transplant patients: Clinical and therapeutic aspects. *World Journal of Hepatology*. 2021;13(10):1299–315. <https://doi.org/10.4254%2Fwjh.v13.i10.1299>
3. Maira TD, Berenguer M. COVID-19 and liver transplantation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(9):526–8. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0347-z>
4. Phipps MM, Verna EC. Coronavirus Disease 2019 and Liver Transplantation: Lessons from the First Year of the Pandemic. *Liver Transpl*. 2021;27(9):1312–25. <https://doi.org/10.1002/lt.26194>
5. Sahin TT, Akbulut S, Yilmaz S. COVID-19 pandemic: Its impact on liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2020;26(22):2987–99. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v26.i22.2987>
6. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, Chaudhry ZS, Ramesh MS, et al. COVID-19 in solid organ transplant: A multi-center cohort study. *Clin Infect Dis*. 2020. <https://doi.org/10.1093%2Fcid%2Fciaa1097>
7. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1800–8. <https://doi.org/10.1111/ajt.15941>
8. Belli LS, Fondevila C, Cortesi PA, Conti S, Karam V, Adam R, et al. Protective Role of Tacrolimus, Deleterious Role of Age and Comorbidities in Liver Transplant Recipients With Covid-19: Results From the ELITA/ELTR Multi-center European Study. *Gastroenterology*. 2021;160(4):1151–1163.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.045>
9. Belli LS, Duvoux C, Karam V, Adam R, Cuervas-Mons V, Pasulo L, et al. COVID-19 in liver transplant recipients: preliminary data from the ELITA/ELTR registry. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(8):724–5. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30183-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30183-7)
10. Coll E, Fernández-Ruiz M, Padilla M, Moreso F, Hernández-Vicente A, Yañez Í, et al. COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients in Spain Throughout 2020: Catching the Wave? *Transplantation*. 2021;105(10):2146–55. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003873>
11. Coll E, Fernández-Ruiz M, Sánchez-Álvarez JE, Martínez-Fernández JR, Crespo M, Gayoso J, et al. COVID-19 in transplant recipients: The Spanish experience. *Am J Transplant*. 2021;21(5):1825–37. <https://doi.org/10.1111/ajt.16369>
12. Dumortier J, Duvoux C, Roux O, Altieri M, Barraud H, Besch C, et al. Covid-19 in liver transplant recipients: the French SOT COVID registry. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(4):101639. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101639>

13. Miarons M, Larrosa-García M, García-García S, Los-Arcos I, Moreso F, Berastegui C, et al. COVID-19 in Solid Organ Transplantation: A Matched Retrospective Cohort Study and Evaluation of Immunosuppression Management. *Transplantation*. 2021;105(1):138–50. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003460>
14. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, Aloman C, Armstrong MJ, Brenner EJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(11):1008–16. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30271-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30271-5)
15. Kulkarni AV, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, Kumar K, et al. Impact of COVID-19 on liver transplant recipients-A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101025. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101025>
16. Mansoor E, Perez A, Abou-Saleh M, Sclair SN, Cohen S, Cooper GS, et al. Clinical Characteristics, Hospitalization, and Mortality Rates of Coronavirus Disease 2019 Among Liver Transplant Patients in the United States: A Multicenter Research Network Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):459–462.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.033>
17. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). 2020. Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
18. Rabinowich L, Grupper A, Baruch R, Ben-Yehoyada M, Halperin T, Turner D, et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021;75(2):435–8. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.020>
19. Toniutto P, Falleti E, Cmet S, Cussigh A, Veneto L, Bitetto D, et al. Past COVID-19 and immunosuppressive regimens affect the long-term response to anti-SARS-CoV-2 vaccination in liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2022;77(1):152–62. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.02.015>
20. Hardgrave H, Wells A, Nigh J, Kluttz G, Krinock D, Osborn T, et al. COVID-19 Mortality in Vaccinated vs. Unvaccinated Liver & Kidney Transplant Recipients: A Single-Center United States Propensity Score Matching Study on Historical Data. *Nato Adv Sci Inst Se*. 2022;10(11):1921. <https://doi.org/10.3390/vaccines10111921>
21. Ma E, Ai J, Zhang Y, Zheng J, Gao X, Xu J, et al. Omicron infections profile and vaccination status among 1881 liver transplant recipients: a multi-centre retrospective cohort. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):2636–44. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2136535>
22. Hamm SR, Rezaosseini O, Møller DL, Loft JA, Poulsen JR, Knudsen JD, et al. Incidence and severity of SARS-CoV-2 infections in liver and kidney transplant recipients in the post-vaccination era: Real-life data from Denmark. *Am J Transplant*. 2022;22(11):2637–50. <https://doi.org/10.1111/ajt.17141>
23. Su YJ, Kuo KC, Wang TW, Chang CW. Gender-based differences in COVID-19. *New Microbes New Infect*. 2021;42:100905. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100905>
24. Ahmed MM, Sayed AM, Abd DE, Fares S, Said MSM, Ebrahim EES. Gender Difference in Perceived Symptoms and Laboratory Investigations in Suspected and Confirmed COVID-19 Cases: A Retrospective Study. *J Prim Care Community Heal*. 2021;12:215013272110397. <https://doi.org/10.1177/21501327211039718>
25. Ten-Caten F, Gonzalez-Dias P, Castro Í, Ogava RLT, Giddaluru J, Silva JCS, et al. In-depth Analysis of Laboratory Parameters Reveals the Interplay Between Sex, Age and Systemic Inflammation in Individuals with COVID-19. *Int J Infect Dis Ijid Official Publ Int Soc Infect Dis*. 2021;105:579–87. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.016>
26. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, Arias-Milla A, Muñoz-Serrano A, Graus J, et al. Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol*. 2021;74(1):148–55. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.07.040>
27. Liu H, He X, Wang Y, Zhou S, Zhang D, Zhu J, et al. Management of COVID-19 in patients after liver transplantation: Beijing working party for liver transplantation. *Hepatol Int*. 2020;14(4):432–6. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10043-z>
28. Hou Y, Zhou Y, Gack MU, Lathia JD, Kallianpur A, Mehra R, et al. Multimodal single-cell omics analysis identifies epithelium-immune cell interactions and immune vulnerability associated with sex differences in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):292. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00709-x>
29. Rehman S, Ravinayagam V, Nahvi I, Aldossary H, Al-Shammari M, Amiri MSA, et al. Immunity, Sex Hormones, and Environmental Factors as Determinants of COVID-19 Disparity in Women. *Front Immunol*. 2021;12:680845. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.680845>
30. Pereira MR, Arcasoy S, Farr MA, Mohan S, Emond JC, Tsapepas DS, et al. Outcomes of COVID-19 in solid organ transplant recipients: A matched cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2021;23(4):e13637. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003670>
31. Wang XW, Hu H, Xu ZY, Zhang GK, Yu QH, Yang HL, et al. Association of menopausal status with COVID-19 outcomes: a propensity score matching analysis. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):16. <https://doi.org/10.1186/s13293-021-00363-6>
32. Cai Z, Yang Y, Zhang J. Obesity is associated with severe disease and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Bmc Public Health*. 2021;21(1):1505. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11546-6>
33. Gleeson LE, Roche HM, Sheedy FJ. Obesity, COVID-19 and innate immunometabolism. *Brit J Nutr*. 2020;125(6):628–32. <https://doi.org/10.1017%2FS0007114520003529>
34. Dessie ZG, Zewotir T. Mortality-related risk factors of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *Bmc Infect Dis*. 2021;21(1):855. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06536-3>