

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas do IDOR
Curso de Doutorado

**AVALIAÇÃO PROGNÓSTICA DE PACIENTES HOSPITALIZADOS
POR COVID-19: O PAPEL DA DOENÇA HEPÁTICA
ESTEATÓTICA, DO SCORE DE FIBROSE-4 E DO D-DÍMERO**

Fernanda Manhães Pozzobon

Rio de Janeiro - 2024

Fernanda Manhães Pozzobon

**“Avaliação Prognóstica de Pacientes Hospitalizados por COVID-19: o Papel da
Doença Hepática Esteatótica, do Escore de Fibrose-4 e do D-Dímero”**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas do Instituto D’Or de Pesquisa e Ensino,
como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em
Ciências Médicas.

Orientadoras:

**Renata de Mello Perez
Maria Chiara Chindamo**

Rio de Janeiro

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

616.98:578.834-073

P894a POZZOBON , Fernanda Manhães

Avaliação Prognóstica de Pacientes Hospitalizados por COVID-19: O Papel da Doença Hepática Esteatótica, do Escore de Fibrose-4 e do D-dímero. [manuscrito] / Fernanda Manhães Pozzobon — Rio de Janeiro, 2024

85 f.; 30 cm

Orientação: Renata de Mello Perez e Maria Chiara Chindamo

Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, 2024.

1. Doença Hepática Esteatótica. 2. COVID-19. 3. Fatores prognósticos. I. Perez, Renata de Mello, orient. II. Chindamo, Maria Chiara, orient III. Título.

Ficha Catalográfica Elaborada por: Wallace Santana
CRB: RJ-230058/P

Autorizo, desde que citada a fonte, a reprodução total ou parcial desta tese para fins estritamente acadêmicos e científicos.

Assinatura

Rio de Janeiro

2024

“Avaliação Prognóstica de Pacientes Hospitalizados por COVID-19: O Papel da Doença Hepática Esteatótica, do Escore de Fibrose-4 e do D-Dímero”

Fernanda Manhães Pozzobon

Aprovada em ____ de _____ de 2024.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas do Instituto D’Or de Pesquisa e Ensino, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas.

Banca Examinadora:

Prof^a. Dra. Renata de Mello Perez

Prof. Dr. Arnaldo Prata Barbosa

Prof. Dr. Henrique Sérgio Moraes Coelho

Prof. Dr. Hugo Perazzo Pedroso Barbosa

Prof^a. Dra. Nathalie Carvalho Leite

Aos meus quatro meninos,
Cesar, João Pedro, Miguel e Eduardo:
razão de tudo.

AGRADECIMENTOS

Ao meu companheiro de vida, de profissão, de Clínica Médica, de trabalho, de corridas e de viagens. Médico que mais admiro no mundo e meu grande incentivador. Cesar, meu amor e melhor amigo, obrigada por todo incentivo, ajuda e companheirismo.

Aos meus filhos, meus meninos, por quem acordo e levanto todos os dias pensando em ser melhor. Minhas maiores preocupações e minhas maiores alegrias. Meus grandes presentes da vida. Um dia vocês entenderão o que este projeto significa e terão muito orgulho da mamãe. João, Mig e Dudu, que vocês levem meu exemplo diário para a vida profissional de vocês. Amo vocês.

Aos meus pais, Altinéa e Carlos Augusto, que sempre foram meus exemplos de garra, responsabilidade e profissionalismo, meus primeiros pacientes e maiores incentivadores. Obrigada por todo apoio, exemplo e amor.

Às minhas orientadoras, Chiara, minha inspiração quase diária com sua disciplina, profissionalismo e calma na tomada de decisões; e Renata, minha orientadora também no Mestrado, sempre com um olhar experiente, objetivo e transformador, seja no texto ou na análise estatística. Muito obrigada a vocês duas pela oportunidade e parceria.

Ao professor Ronir Raggio Luiz, pela ajuda indispensável e incansável na análise estatística, pela disponibilidade e paciência em ensinar.

Aos pacientes, que são nosso primeiro objetivo sempre que pensamos em estudar qualquer assunto. Vocês são sempre nosso foco e é assim que deve ser.

Ao Hospital Barra D'Or, minha segunda casa há 19 anos, lugar que me deu as maiores oportunidades profissionais até hoje e que me ofereceu toda estrutura para a realização deste projeto.

Aos amigos da Qualidade do Hospital Barra D'or, em especial Dra. Anna Butter, Henrique, Letícia e Renato, incansáveis no auxílio na coleta de dados e na análise das planilhas do Excel.

E, finalmente, mas não menos importante, a Deus, por permitir que tudo acontecesse da melhor maneira sempre.

RESUMO

POZZOBON, Fernanda Manhães. Avaliação Prognóstica de Pacientes Hospitalizados por COVID-19 – O Papel da Doença Hepática Esteatótica, do Escore de Fibrose-4 e do D-Dímero. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Instituto D’Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), Rio de Janeiro, 2024.

A identificação de fatores prognósticos na COVID-19 é um importante alvo de investigação, permitindo uma abordagem terapêutica precoce e eficaz, direcionando o planejamento das estratégias de prevenção, tratamento e distribuição de recursos de saúde. Fatores inerentes ao paciente e marcadores laboratoriais têm sido avaliados. Uma possível relação da gravidade da COVID-19 com obesidade trouxe questionamento sobre o papel da doença hepática esteatótica [*steatotic liver disease*, (SLD)], frequentemente associada a respostas inflamatórias mais exacerbadas, como possível marcador de mau prognóstico na COVID-19. De forma semelhante, marcadores não invasivos, como o *Fibrosis-4 Score* (FIB-4) e o D-dímero (DD), mostraram uma provável associação com os desfechos da doença. Esta tese teve como objetivo investigar o valor prognóstico da SLD e o desempenho de FIB-4 e DD, tanto isoladamente quanto de forma combinada, na predição de desfechos em pacientes com COVID-19. Dois estudos observacionais foram realizados a partir de uma mesma *coorte* de pacientes hospitalizados com COVID-19 no Hospital Barra D’Or, no período de março a dezembro de 2020. Todos os pacientes internados no período supracitado com infecção confirmada por SARS-CoV-2, exames laboratoriais e tomografia computadorizada de tórax foram incluídos e acompanhados ao longo da internação. Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais foram avaliadas. O desfecho primário foi mortalidade hospitalar. Os desfechos secundários incluíram tempo de internação hospitalar e na UTI, necessidade de hemodiálise, de ventilação mecânica, e extensão do acometimento pulmonar. No primeiro estudo, a SLD foi diagnosticada por meio da medida do coeficiente de atenuação hepática, obtido na tomografia computadorizada de tórax ou abdome. A relação entre SLD, gravidade clínica e mortalidade hospitalar foi analisada em 610 pacientes (62 ± 16 anos, 64% homens). A prevalência de SLD foi de 30% e a taxa de mortalidade hospitalar, 19%. Pacientes com SLD eram mais jovens (58 ± 13 vs 64 ± 16 anos, $p < 0,001$) e tinham maior índice de massa corpórea (32 ± 5 vs 28 ± 4 kg/m², $p = 0,014$), assim como valores de AST na admissão mais elevados (82 ± 339 vs 50 ± 37 , $p = 0,02$).

Entretanto, DD (1112 ± 2147 vs 1959 ± 8509 , $p=0,07$), proteína C-reativa (12 ± 9 vs 11 ± 8 , $p=0,27$), ALT (67 ± 163 vs 47 ± 90 , $p=0,11$), FA (83 ± 52 vs 102 ± 125 , $p=0,27$) e GGT (123 ± 125 vs 104 ± 146 , $p=0,61$) não diferiram entre pacientes com e sem SLD. Além disso, comprometimento pulmonar $>50\%$ (20% vs 17% , $p=0,25$), tempo de internação (14 ± 19 vs 16 ± 23 dias, $p=0,20$), suporte de hemodiálise (14% vs 16% , $p=0,57$), uso de ventilação mecânica (20% vs 20% , $p=0,96$) e mortalidade hospitalar (17% vs 20% , $p=0,40$) não diferiram entre pacientes com e sem SLD. No segundo estudo, foi avaliado o desempenho do FIB-4 e do DD na predição de mortalidade. A abordagem combinada dos dois marcadores foi estudada em 518 pacientes (61 ± 16 anos, 64% homens). O desempenho do FIB-4 foi superior ao do DD na predição de mortalidade (AUROC 0,76 vs 0,65, $p=0,003$), sendo escolhido como primeiro teste na análise sequencial (*cutoff* de 1,76 - 90% de sensibilidade), seguido pelo DD (*cutoff* de 2000 ng/mL - 90% de especificidade). Valores de FIB-4 $\geq 1,76$ correlacionaram-se com maior mortalidade (26% vs 5% , $p<0,001$), assim como DD ≥ 2000 ng/mL (38% vs 16% , $p<0,001$). A combinação de FIB-4 $\geq 1,76$ e DD ≥ 2000 ng/mL identificou um subgrupo com maior mortalidade, comparado àquele com FIB-4 elevado isoladamente (48% vs 26% , $p<0,001$). Concluimos que, na avaliação de fatores prognósticos da COVID-19, não houve associação entre presença de SLD e aumento de morbimortalidade. Por outro lado, o aumento nos valores de FIB-4 e DD na admissão hospitalar representa um maior risco de mortalidade, identificando um subgrupo de pior prognóstico quando utilizados de forma conjunta e sequencial, podendo assim representar uma estratégia de avaliação prognóstica custo-efetiva.

Palavras-chave: COVID-19; D-dímero; doença hepática esteatótica; escore FIB-4; marcadores; mortalidade; prognóstico.

ABSTRACT

POZZOBON, Fernanda Manhães. Prognostic Assessment of Patients Hospitalized with COVID-19 – The Role of Steatotic Liver Disease, Fibrosis-4 Score, and D-Dimer. Dissertation (PhD in Medical Sciences) – *Instituto D’Or de Pesquisa e Ensino (IDOR)*, Rio de Janeiro, 2024.

It is important to investigate and identify prognostic factors in COVID-19 to allow an early and effective therapeutic approach and steer strategies for prevention, treatment, and health resource distribution. Factors inherent to patient and laboratory markers have been assessed. The possible relationship between COVID-19 severity and obesity has prompted questions concerning the role of steatotic liver disease (SLD), frequently associated with exacerbated inflammatory responses, as a marker of poor prognosis in COVID-19. Similarly, non-invasive markers, such as the Fibrosis-4 Score (FIB-4) and D-dimer (DD), showed a likely association with disease outcomes. This dissertation aimed to investigate the prognostic value of SLD and the performance of FIB-4 and DD, both individually and in combination, in predicting outcomes in COVID-19 patients. Two observational studies were conducted based on the same cohort of hospitalized COVID-19 patients at the Barra D’Or Hospital, from March to December 2020. All patients hospitalized during the aforementioned period with confirmed SARS-CoV-2 infection, laboratory tests, and chest computed tomography were included and followed throughout their hospitalization. Demographic, clinical, and laboratory variables were evaluated. The primary outcome was in-hospital mortality. Secondary outcomes included the length of hospital and ICU stay, the need for hemodialysis, mechanical ventilation, and the extent of lung involvement. In the first study, SLD was diagnosed through the measurement of hepatic attenuation coefficient, obtained from chest or abdominal computed tomography. The relationship between SLD, clinical severity, and in-hospital mortality was analyzed in 610 patients (62 ± 16 years, 64% male). The prevalence of SLD was 30% and the in-hospital mortality rate, 19%. Patients with SLD were younger (58 ± 13 vs 64 ± 16 years, $p < 0.001$), and had higher body mass index (32 ± 5 vs 28 ± 4 kg/m², $p = 0.014$) and higher AST levels on hospital admission (82 ± 339 vs 50 ± 37 , $p = 0.02$). However, the levels of DD (1112 ± 2147 vs 1959 ± 8509 , $p = 0.07$), C-reactive protein (12 ± 9 vs 11 ± 8 , $p = 0.27$), ALT (67 ± 163 vs 47 ± 90 , $p = 0.11$), ALP (83 ± 52 vs 102 ± 125 , $p = 0.27$), and GGT (123 ± 125 vs 104 ± 146 , $p = 0.61$) did not differ when comparing patients with and without SLD. In addition, there was no difference in lung

involvement >50% (20% vs 17%, $p=0.25$), hospital length of stay (14 ± 19 vs 16 ± 23 days, $p=0.20$), need for hemodialysis (14% vs 16%, $p=0.57$), use of mechanical ventilation (20% vs 20%, $p=0.96$), and in-hospital mortality (17% vs 20%, $p=0.40$) between patients with and without SLD. In the second study, the role of FIB-4 and DD in predicting mortality was assessed. The combination of those two markers was studied in 518 patients (61 ± 16 years, 64% men). FIB-4 performed better than DD in predicting mortality (AUROC 0.76 vs 0.65, $p=0.003$), being, thus, chosen as the first test in sequential analysis (cutoff of 1.76 - 90% sensitivity), followed by DD [cutoff of 2000 ng/mL - 90% specificity]. FIB-4 levels ≥ 1.76 correlated with higher mortality (26% vs 5%, $p<0.001$), as did DD ≥ 2000 ng/mL (38% vs 16%, $p<0.001$). The combination of FIB-4 ≥ 1.76 and DD ≥ 2000 ng/mL identified a subgroup with higher mortality as compared to that with isolated high FIB-4 (48% vs 26%, $p<0.001$). In conclusion, when assessing COVID-19 prognostic factors, the presence of SLD did not associate with increased morbidity or mortality. However, increased FIB-4 and DD levels on hospital admission pose a higher risk of mortality, identifying a subgroup of worse prognosis when used in combination and sequentially, and might represent a cost-effective prognostic assessment strategy.

Keywords: COVID-19; D-dimer; steatotic liver disease; FIB-4 score; markers; mortality; prognosis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanino aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
AUROC	Área sob a curva ROC
COVID-19	Doença causada pelo Coronavírus (<i>coronavirus disease 2019</i>)
DD	D-dímero
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DM	Diabetes mellitus
DSI	<i>Dallas Steatosis Index</i>
FA	Fosfatase alcalina
FIB-4	<i>Fibrosis-4 Score</i>
GGT	Gama glutamil transferase
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HD	Hemodiálise
HSI	<i>Hepatic Steatosis Index</i>
IMC	Índice de massa corporal
INR	Relação normatizada internacional
PCR	Proteína C-reativa
RT-PCR	Transcriptase reversa seguida de reação em cadeia da polimerase
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave
SLD	Doença hepática esteatótica (<i>steatotic liver disease</i>)
TC	Tomografia computadorizada
US	Ultrassonografia
UTI	Unidade de terapia intensiva
VM	Ventilação mecânica

Sumário

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 FATORES CLÍNICOS DE RISCO NA COVID-19	12
1.2 PAPEL DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA	13
1.3 DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA	14
1.4 MARCADORES NÃO INVASIVOS	16
2. OBJETIVOS	20
2.1 OBJETIVOS GERAIS	20
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
3. ARTIGOS CIENTÍFICOS	21
3.1 ARTIGO 1: “Is steatotic liver disease related to poor outcome in COVID- 19 hospitalized patients?”	21
3.2 ARTIGO 2: “Combination of FIB-4 score and D-dimer to predict outcome in hospitalized COVID-19 patients” (em submissão)	40
4. DISCUSSÃO	54
5. CONCLUSÕES	61
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
7. ANEXOS	69
7.1 SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	69
7.2 PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	70
7.3 CERTIFICADO DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 1	80
7.4 PRODUÇÃO CIENTÍFICA	81

1. INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19 representou um dos maiores desafios para a humanidade na história recente, resultando em quase 15 milhões de mortes em todo o mundo (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). Embora o número de casos tenha diminuído, o Brasil ainda registra em setembro de 2024 aproximadamente 8.000 casos e 170 óbitos por semana (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2024). Dada a variedade de manifestações clínicas da COVID-19, tornou-se essencial identificar com precisão os fatores de risco que poderiam levar a desfechos mais graves, permitindo alocação mais eficiente de recursos e melhor abordagem terapêutica, além de orientar políticas de saúde pública.

1.1 FATORES CLÍNICOS DE RISCO NA COVID-19

Ao longo da pandemia, ficou evidente que a gravidade da doença não é uniformemente distribuída na população, sendo influenciada por diversos fatores de risco que aumentam a suscetibilidade a complicações graves e a desfechos negativos. Pacientes com idade avançada (acima de 60 anos) ou do sexo masculino apresentam maior probabilidade de desenvolver formas graves da doença. Além disso, a presença de comorbidades, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), cardiopatia, neoplasia e imunossupressão, eleva significativamente o risco de complicações graves (JORDAN; ADAB; CHENG, 2020; MADJID; SAFAVI-NAEINI; SOLOMON; VARDENY, 2020; RICHARDSON; HIRSCH; NARASIMHAN; CRAWFORD *et al.*, 2020; SOHRABI; ALSAFI; O'NEILL; KHAN *et al.*, 2020; WJ; ZY; HU; WH *et al.*, 2020).

A idade avançada foi consistentemente identificada como um dos principais fatores de risco, em parte devido ao envelhecimento do sistema imunológico, que reduz a capacidade de resposta a infecções virais e aumenta a probabilidade de desenvolvimento de condições inflamatórias exacerbadas (ZHOU; YU; DU; FAN *et al.*, 2020). O sexo masculino também tem sido associado a um risco maior de evolução para formas graves da COVID-19, possivelmente devido a uma combinação de fatores biológicos, como a expressão dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2, que facilita a entrada do vírus nas células, e fatores comportamentais, como a maior prevalência de comorbidades em homens (PECKHAM; DE GRUIJTER; RAINE; RADZISZEWSKA *et al.*, 2020). A HAS, por sua vez, é uma das

comorbidades mais frequentemente associadas a desfechos desfavoráveis em pacientes com COVID-19 (YANG; TAN; ZHOU; YANG *et al.*, 2020). O DM também emerge como um importante fator de risco, levando a uma condição de imunossupressão crônica e hiperglicemia, que podem estar associadas a um estado pró- inflamatório e pró-trombótico (ZHU; SHE; CHENG; QIN *et al.*, 2020). Cardiopatias, tanto isquêmicas quanto não-isquêmicas, estão fortemente correlacionadas com uma pior evolução clínica na COVID-19, uma vez que a infecção viral pode desestabilizar condições cardíacas pré-existentes (BANSAL, 2020). Pacientes com neoplasias apresentam um risco aumentado, não só pela imunossupressão associada ao câncer e seus tratamentos, mas também devido a alta prevalência de outras comorbidades e ao estado inflamatório crônico característico dessas condições (LIANG; GUAN; CHEN; WANG *et al.*, 2020). Por fim, a imunossupressão, seja por condições subjacentes ou por terapias imunossupressoras, compromete o controle da replicação do SARS-CoV-2, resultando em uma maior carga viral e, consequentemente, em maior probabilidade de progressão para formas graves da doença (D'ANTIGA, 2020).

1.2 PAPEL DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA

Nos primeiros estudos de 2020, a obesidade foi considerada um importante fator de risco para desfechos desfavoráveis, resultando em recomendações para maior vigilância e hospitalização precoce desses pacientes (GAO; ZHENG; WANG; SUN *et al.*, 2020; SINGH; BILAL; PAKHCHANIAN; RAIKER *et al.*, 2020; SOEROTO; SOETEDJO; PURWIGA; SANTOSO *et al.*, 2020). Em contrapartida, estudos posteriores evidenciaram um efeito paradoxal da obesidade, sugerindo que seu impacto negativo não ocorreria nos pacientes com sobrepeso ou obesidade graus 1 e 2 (índice de massa corporal [IMC] entre 30 e 40 kg/m²), mas principalmente no subgrupo com obesidade grau 3 (IMC $\geq$ 40 kg/m²) (DANA; BANNAY; BOURST; ZIEGLER *et al.*, 2021; KIM, 2022). A controvérsia quanto ao impacto da obesidade na evolução do COVID-19 destacou a importância de realizar novos estudos para trazer evidências mais robustas e ajudar a compreender plenamente as interações entre obesidade e COVID-19.

A síndrome metabólica, condição associada à obesidade e ao DM, apresenta prevalência crescente no mundo e configura uma das principais epidemias do século XXI. Envolve um conjunto de alterações, como hiperglicemia, dislipidemia, resistência insulínica, hipertensão arterial e obesidade visceral (FORD; GILES; DIETZ, 2002; HIRODE; WONG, 2020). Postula-

se que o estado inflamatório crônico dos pacientes com síndrome metabólica poderia exacerbar os quadros infecciosos e favorecer a replicação viral, agravando os desfechos das doenças virais, entre elas a COVID-19 (DIETRICH; GEIER; MERLE, 2023).

1.3 DOENÇA HEPÁTICA ESTEATÓTICA

A doença hepática esteatótica (*steatotic liver disease* [SLD]), termo que atualmente engloba todas as causas de esteatose, é a forma mais prevalente de doença hepática crônica no mundo, com prevalência que varia de 13,5% na África a 31,8% no Oriente Médio (MOREIRA; VALERIO; VILLELA-NOGUEIRA; CERCATO *et al.*, 2023; RINELLA; LAZARUS; RATZIU; FRANQUE *et al.*, 2023). Na América do Sul, a prevalência tem aumentado na última década, atingindo 30% (MOREIRA; VALERIO; VILLELA-NOGUEIRA; CERCATO *et al.*, 2023). Estreitamente ligada à síndrome metabólica e à obesidade, a SLD tem sido associada a desfechos mais graves em pacientes com COVID-19, incluindo progressão da pneumonia, maior necessidade de hospitalização e ventilação mecânica (VM), além de um aumento do risco de mortalidade, embora essa associação ainda não esteja completamente estabelecida (CHEN; HAWA; BERINSTEIN; REDDY *et al.*, 2021; THOPPIL; STEWART; PUNG; NORDENHOLZ *et al.*, 2022).

Vários estudos avaliaram o impacto da SLD nos desfechos da COVID-19, utilizando principalmente escores não invasivos como o *Dallas Steatosis Index* (DSI), o *Fibrosis-4 Score* (FIB-4) e o *Hepatic Steatosis Index* (HSI), para diagnóstico ou estratificação da gravidade da SLD (CHANG; JEON; SONG; KIM, 2022; CHEN; HAWA; BERINSTEIN; REDDY *et al.*, 2021; DIETRICH; GEIER; MERLE, 2023; FORLANO; MULLISH; MUKHERJEE; NATHWANI *et al.*, 2020; GAO; ZHENG; YAN; SUN *et al.*, 2021; HAYAT; ASHFAQ; JOHNSON; FORD *et al.*, 2022; HUANG; ZHU; WANG; XUE *et al.*, 2020; JI; QIN; XU; ZHANG *et al.*, 2020; LOPEZ-MENDEZ; AQUINO-MATUS; GALL; PRIETO-NAVA *et al.*, 2021; MAHAMID; NSEIR; KHOURY; MAHAMID *et al.*, 2021; NATH; KUMAR; MALLICK; DAS *et al.*, 2022; PARLAK; ÇIVGIN; BEŞLER; KAYIPMAZ, 2021; TARGHER; MANTOVANI; BYRNE; WANG *et al.*, 2020; TRIPON; BILBAULT; FABACHER; LEFEBVRE *et al.*, 2022; ZHOU; ZHENG; WANG; SUN *et al.*, 2020; ZIAEE; AZARKAR; ZIAEE, 2021). Estes marcadores, embora amplamente utilizados por sua praticidade e disponibilidade, possuem algumas limitações. Uma das principais desvantagens é

a dependência dos níveis de aminotransferases em seus cálculos, o que pode levar a uma superestimação da prevalência ou da gravidade da SLD em pacientes com COVID-19, uma vez que a infecção por si só pode causar injúria hepática (CHANG; JEON; SONG; KIM, 2022; CHEN; HAWA; BERINSTEIN; REDDY *et al.*, 2021; FORLANO; MULLISH; MUKHERJEE; NATHWANI *et al.*, 2020; JI; QIN; XU; ZHANG *et al.*, 2020; LOPEZ-MENDEZ; AQUINO-MATUS; GALL; PRIETO-NAVA *et al.*, 2021; MOCTEZUMA-VELAZQUEZ; MIRANDA-ZAZUETA; ORTIZ-BRIZUELA; GARAY-MORA *et al.*, 2022; MUSHTAQ; KHAN; IQBAL; ALSOUB *et al.*, 2021). Esse fator reduz a precisão dos escores na avaliação da verdadeira relação entre SLD e os desfechos da COVID-19.

Poucos estudos exploraram o uso de métodos radiológicos para o diagnóstico da SLD. Um dos raros trabalhos que utilizaram ultrassonografia (US) incluiu 202 pacientes e diagnosticou SLD através do uso da US e do HSI (JI; QIN; XU; ZHANG *et al.*, 2020). A prevalência da SLD foi de 38%, um valor elevado em comparação a outros estudos chineses, sugerindo que o HSI pode ter superestimado a sua presença.

A tomografia computadorizada (TC), amplamente disponível no contexto de isolamento respiratório dos pacientes com COVID-19, permite a avaliação direta da SLD através do coeficiente de atenuação, eliminando as distorções associadas aos marcadores bioquímicos, além de não depender da interpretação do examinador. No entanto, seu uso foi subutilizado nos estudos disponíveis, o que limita a robustez das conclusões sobre a prevalência e o impacto da SLD em pacientes com COVID-19 (ANGULO; BUGIANESI; BJORNSSON; CHARATCHAROENWITTHAYA *et al.*, 2013; BOHTE; VAN WERVEN; BIPAT; STOKER, 2011; LOPEZ-MENDEZ; AQUINO-MATUS; GALL; PRIETO-NAVA *et al.*, 2021; MOCTEZUMA-VELAZQUEZ; MIRANDA-ZAZUETA; ORTIZ-BRIZUELA; GARAY-MORA *et al.*, 2022; MUSHTAQ; KHAN; IQBAL; ALSOUB *et al.*, 2021).

Em resumo, os estudos que examinaram a relação entre SLD e COVID-19 utilizaram métodos diagnósticos heterogêneos, o que dificultou a determinação precisa da prevalência de SLD e sua relevância prognóstica. Esta variabilidade metodológica ressaltou a necessidade de abordagens mais padronizadas, utilizando a TC como método diagnóstico, a fim de melhor elucidar a relação entre SLD e os desfechos da COVID-19, o que motivou a realização do primeiro estudo.

1.4 MARCADORES NÃO INVASIVOS

Na busca por marcadores prognósticos na COVID-19, é crucial mencionar os testes não invasivos, baseados em parâmetros bioquímicos e clínicos rotineiros. Essas ferramentas, já bem estabelecidas para a estratificação de risco em diversos contextos (IBÁÑEZ-SAMANIEGO; BIGHELLI; USÓN; CARAVACA *et al.*, 2020; KIM; KIM; PARK; AHN *et al.*, 2010; PARIKH; KAMEL; NAVI; IADECOLA *et al.*, 2020; SAITO; OKUMURA; NAGASHIMA; FUKAMACHI *et al.*, 2020; STERLING; LISSEN; CLUMECK; SOLA *et al.*, 2006), têm mostrado uma relação significativa com fatores prognósticos na COVID-19 (ANGULO; BUGIANESI; BJORNSSON; CHARATCHAROENWITTHAYA *et al.*, 2013; GUAN; NI; HU; LIANG *et al.*, 2020; HAGSTRÖM; NASR; EKSTEDT; STÅL *et al.*, 2019; KIM; KIM; KIM; THERNEAU, 2013; ÖNNERHAG; HARTMAN; NILSSON; LINDGREN, 2019; PRANATA; YONAS; HUANG; LIM *et al.*, 2021; STERLING; OAKES; GAL; STEVENS *et al.*, 2020; VIEIRA BARBOSA; MILLIGAN; FRICK; BROESTL *et al.*, 2022; ZHAN; CHEN; LIU; CHENG *et al.*, 2021; ZHANG; SHI; WANG, 2020; ZHOU; YU; DU; FAN *et al.*, 2020). Marcadores como D-dímero (DD), FIB-4, proteína C-reativa (PCR), ferritina e as aminotransferases foram identificados como prognósticos (ANGULO; BUGIANESI; BJORNSSON; CHARATCHAROENWITTHAYA *et al.*, 2013; GUAN; NI; HU; LIANG *et al.*, 2020; HAGSTRÖM; NASR; EKSTEDT; STÅL *et al.*, 2019; KIM; KIM; KIM; THERNEAU, 2013; ÖNNERHAG; HARTMAN; NILSSON; LINDGREN, 2019; PRANATA; YONAS; HUANG; LIM *et al.*, 2021; STERLING; OAKES; GAL; STEVENS *et al.*, 2020; VIEIRA BARBOSA; MILLIGAN; FRICK; BROESTL *et al.*, 2022; ZHAN; CHEN; LIU; CHENG *et al.*, 2021; ZHANG; SHI; WANG, 2020; ZHOU; YU; DU; FAN *et al.*, 2020).

A PCR, um marcador inflamatório amplamente disponível, é comumente utilizado em quadros inflamatórios e infecciosos. Na COVID-19, níveis elevados de PCR têm sido associados a piores desfechos clínicos, como necessidade de VM e mortalidade, apesar de ser um marcador pouco específico (GUAN; NI; HU; LIANG *et al.*, 2020; WANG; HU; HU; ZHU *et al.*, 2020). A ferritina, por sua vez, associa-se à tempestade de citocinas, frequentemente observada em pacientes com desfechos negativos (ZHOU; YU; DU; FAN *et al.*, 2020). No entanto, é também um marcador inespecífico, que pode se elevar em diversas condições, como infecções, doenças autoimunes, malignidades e condições hepáticas, dificultando a interpretação dos resultados. As aminotransferases são marcadores de injúria hepática, e estudos têm mostrado que níveis elevados dessas enzimas podem estar associados a maior gravidade da doença, provavelmente devido à inflamação sistêmica e à disfunção multiorgânica

(POZZOBON; PERAZZO; BOZZA; RODRIGUES *et al.*, 2021; ZHANG; SHI; WANG, 2020). Vale ressaltar que as elevações da aspartato aminotransferase (AST) e alanino aminotransferase (ALT) não são específicas para COVID-19 e podem ocorrer em diversas condições, como hepatites virais, consumo de álcool e uso de medicamentos hepatotóxicos, o que pode dificultar a interpretação dos resultados.

Desde o início da pandemia, o DD tem sido relacionado à gravidade da doença, à extensão do acometimento pulmonar e à mortalidade, sendo utilizado na triagem de pacientes, para decisões de estratégias terapêuticas e no monitoramento prognóstico (GAO; LI; HAN; LI *et al.*, 2020; ZHAN; CHEN; LIU; CHENG *et al.*, 2021). Diversos estudos indicam que níveis elevados de DD na admissão hospitalar podem ajudar a identificar precocemente pacientes com prognóstico desfavorável e prever desfechos graves e fatais em pacientes com COVID-19 (ZHAN; CHEN; LIU; CHENG *et al.*, 2021; ZHOU; YU; DU; FAN *et al.*, 2020). Os pontos de corte do DD na avaliação prognóstica da COVID-19 variam entre os estudos, refletindo a falta de consenso sobre o valor ideal. Tang *et al.* associaram níveis acima de 500 ng/mL a maior risco de complicações tromboembólicas, enquanto publicações de Zhou *et al.* e Yao *et al.* relacionaram níveis superiores a 1000 ng/mL e 2000 ng/mL, respectivamente, a um aumento significativo na mortalidade (TANG; BAI; CHEN; GONG *et al.*, 2020; YAO; CAO; WANG; SHI *et al.*, 2020; ZHOU; YU; DU; FAN *et al.*, 2020).

O FIB-4 é um escore baseado em parâmetros laboratoriais, originalmente utilizado para avaliar a fibrose hepática e a gravidade da doença hepática crônica. Ele combina a contagem de plaquetas, os níveis de AST e ALT, e a idade do paciente, utilizando a seguinte fórmula: $FIB-4 = \text{idade (anos)} \times AST \text{ (U/L)} / \text{plaquetas (} 10^9/\text{L)} \times \sqrt{ALT \text{ (U/L)}}$ (VALLET-PICHARD; MALLET; NALPAS; VERKARRE *et al.*, 2007). Amplamente utilizado para avaliar a fibrose hepática em condições como hepatite crônica e SLD, evidências recentes sugerem que o FIB-4 possui valor prognóstico na COVID-19, independentemente da presença de doença hepática (ANGULO; BUGIANESI; BJORNSSON; CHARATCHAROENWITTHAYA *et al.*, 2013; HAGSTRÖM; NASR; EKSTEDT; STÅL *et al.*, 2019; KIM; KIM; KIM; THERNEAU, 2013; ÖNNERHAG; HARTMAN; NILSSON; LINDGREN, 2019; PRANATA; YONAS; HUANG; LIM *et al.*, 2021; STERLING; OAKES; GAL; STEVENS *et al.*, 2020; VIEIRA BARBOSA; MILLIGAN; FRICK; BROESTL *et al.*, 2022). A elevação do FIB-4 está associada a maior gravidade da doença, maior necessidade de suporte ventilatório e maior mortalidade em 30 dias em pacientes com SARS-CoV-2 (STERLING; OAKES; GAL; STEVENS *et al.*, 2020). No entanto, o uso do FIB-4 na avaliação de pacientes com COVID-19 deve ser analisado com cautela, uma vez que seu cálculo é diretamente influenciado pelos níveis

de aminotransferases, que podem ser alterados por diversos fatores durante a infecção por SARS-CoV-2. Ainda não há consenso sobre o ponto de corte ideal do FIB-4 nesse contexto (AO; LI; LI; DU *et al.*, 2022; BUCCI; GALARDO; GANDINI; VICARIO *et al.*, 2022; IBÁÑEZ-SAMANIEGO; BIGHELLI; USÓN; CARAVACA *et al.*, 2020; PRANATA; YONAS; HUANG; LIM *et al.*, 2021). Vários estudos que investigaram o desempenho prognóstico do FIB-4 em pacientes com COVID-19 extrapolaram os achados de pesquisas sobre SLD e utilizaram pontos de corte entre 2,67 e 4,95, sendo 2,67 o mais comumente adotado (AO; LI; LI; DU *et al.*, 2022; PRANATA; YONAS; HUANG; LIM *et al.*, 2021; STERLING; OAKES; GAL; STEVENS *et al.*, 2020). Sterling *et al.* demonstraram associação entre $\text{FIB-4} \geq 2,67$ e mortalidade em 30 dias, com *hazard ratio* de 1,68 (IC 95%, 1,19-2,38; $p=0,003$). Na análise multivariada, obesidade, DM e $\text{FIB} \geq 2,67$ foram independentemente associados à necessidade de ventilação mecânica (STERLING; OAKES; GAL; STEVENS *et al.*, 2020).

Assim, DD e FIB-4 destacam-se como marcadores prognósticos eficazes na COVID-19. O FIB-4, por ser uma ferramenta acessível e de baixo custo que utiliza variáveis prontamente disponíveis na sala de emergência, é particularmente adequado para a triagem na admissão hospitalar. Em contraste, o DD, embora tenha bom desempenho, é mais caro e nem sempre está disponível nos serviços de emergência.

A utilização combinada de marcadores, apesar da ideia teórica de aumentar o potencial de identificação de pacientes graves, foi pouco estudada na literatura. Estudo de Cheng *et al.*, um dos poucos disponíveis, demonstrou que a combinação de níveis elevados de ureia e DD identificou pacientes de alto risco para mortalidade hospitalar, com uma área sob a curva ROC (AUROC) de 0,94, representando uma sensibilidade de 85% e especificidade de 91% (CHENG; HU; WANG; HUANG *et al.*, 2020). Os dois marcadores combinados representaram um fator de risco independente para pior prognóstico. A ausência de estudos que explorem a abordagem combinada motivou a realização do segundo estudo, com objetivo de desenvolver uma estratégia mais racional e econômica para a estratificação de risco, especialmente relevante em países com recursos limitados, como o Brasil.

Considerando a necessidade permanente de reconhecer fatores de risco associados a desfechos graves na COVID-19, a presença de dados conflitantes na literatura sobre o papel prognóstico da SLD, e a necessidade de uma abordagem custo-efetiva na identificação de fatores preditores de gravidade, o objetivo desta tese foi estudar o papel da SLD, do FIB-4 e do DD no prognóstico de pacientes hospitalizados por COVID-19.

Assim, buscando contribuir para essa área de conhecimento, foram elaborados dois manuscritos apresentados no corpo desta tese. No primeiro, intitulado “*Is Steatotic Liver Disease Related to Poor Outcome in COVID-19 Hospitalized Patients?*”, foi analisada a influência da SLD na mortalidade e outros desfechos clínicos de pacientes hospitalizados com COVID-19. No segundo manuscrito, denominado “*Combination of Fibrosis-4 Score and D-dimer to Predict Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients*”, avaliou-se o papel prognóstico do FIB-4 e do DD isoladamente e de forma combinada, propondo uma estratégia racional para identificação de pacientes de alto risco de mortalidade.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliação de marcadores prognósticos em pacientes hospitalizados por COVID-19.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Comparar a apresentação clínica e achados laboratoriais em pacientes com e sem SLD, e avaliar o impacto da SLD nos desfechos clínicos de pacientes hospitalizados por COVID-19.

2.2.2 Analisar a acurácia do FIB-4 e do DD, isoladamente e numa abordagem combinada sequencial, na predição de desfechos clínicos em pacientes hospitalizados por COVID-19.

3. ARTIGOS CIENTÍFICOS

3.1 ARTIGO 1



Article

Is Steatotic Liver Disease Related to Poor Outcome in COVID-19-Hospitalized Patients?

Fernanda Manhães Pozzobon ^{1,2,*}, Ronir Raggio Luiz ³, Júlia Gomes Parente ¹, Taísa Melo Guarilha ¹, Maria Paula Raymundo Cunha Fontes ¹, Renata de Mello Perez ^{4,5} and Maria Chiara Chindamo ^{1,5}

¹ Barra D'Or Hospital, Rede D'Or São Luiz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil; nandamanhaes@gmail.com; juliagparente@gmail.com; taisamg@gmail.com; mpfontes@outlook.com.br; maria.chiara@barrador.com.br

² Health Assistance Division, Fluminense Federal University (UFF), Niterói, RJ, Brazil

³ D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, RJ, Brazil; renatamperez@gmail.com

⁴ Institute for Collective Health Studies, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil; ronir@iesc.ufrj.br

⁵ School of Medicine, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil

* Correspondence: nandamanhaes@gmail.com; Tel.: +55 (1) 2430-3646

ABSTRACT:

Background/Objectives: Steatotic liver disease (SLD) has been linked to more exacerbated inflammatory responses in various scenarios. The relationship between SLD and COVID-19 prognosis remains unclear. Our aim was to investigate the impact of SLD on the outcome of COVID-19. **Methods:** Patients hospitalized with confirmed COVID-19 and who underwent laboratory tests and chest CT scan were included. SLD was assessed by measuring the attenuation coefficient on CT scans. The relationship between SLD, the severity of COVID-19 clinical presentation and in-hospital mortality were assessed. **Results:** A total of 610 patients were included (mean age 62±16 years, 64% male). The prevalence of SLD was 30% and the overall in-hospital mortality rate, 19%. Patients with SLD were younger (58±13 vs 64 ± 16 years, p<0.001) and had higher BMI (32 ± 5 vs 28 ± 4 kg/m², p=0.014). Admission AST values were higher in patients with SLD (82 ± 339 vs 50 ± 37, p=0.02), while D-dimer (1112 ± 2147 vs 1959 ± 8509, p=0.07), C-reactive protein (12 ± 9 vs 11 ± 8, p=0.27), ALT (67 ± 163 vs 47±90, p=0.11), ALP (83 ± 52 vs 102 ± 125, p=0.27) and GGT (123 ± 125 vs 104±146, p=0.61) did not significantly differ compared to patients without SLD. No difference was observed regarding lung parenchyma involvement >50% (20% vs 17%, p=0.25), hospital length of stay (14 ± 19 vs 16 ± 23 days, p=0.20), hemodialysis support (14% vs 16%, p=0.57), use of mechanical ventilation (20% vs 20%, p=0.96) and in-hospital mortality (17% vs 20%, p=0.40) when comparing patients with and without SLD. **Conclusion:** The SLD showed no significant association with morbidity and mortality in patients with COVID-19.

Keywords: steatotic liver disease; nonalcoholic fatty liver disease; COVID-19; SARS-CoV-2; outcome; mortality

1. Introduction

Metabolic syndrome, described by Reaven in 1988 (1), has been considered the disease of the century, with increasing prevalence rates worldwide that have reached 40% in some countries (2, 3). Closely related to obesity and diabetes mellitus (DM), that condition comprises a set of associated metabolic changes, such as hyperglycemia, dyslipidemia, insulin resistance, arterial hypertension, and visceral obesity, resulting in a pro-thrombotic and pro-inflammatory state, accompanied by an increase in some cytokines and C-reactive protein (CRP) (4, 5). The chronic inflammatory state of the patient with metabolic syndrome has been postulated to increase vulnerability to pro-inflammatory triggers of viral infections, which can worsen the outcomes of diseases caused by influenza virus and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (1).

Steatotic liver disease (SLD), an overarching umbrella term introduced in 2023 by a multinational consensus to encompass the various etiologies of steatosis (7,8), is currently the most common cause of chronic liver disease worldwide, with prevalence ranging from 13,5% in Africa to 31,8% in the Middle East and showing a substantial increase over the last decade in South America (30%) (9). Main risk factors are obesity, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, and metabolic syndrome. SLD has been related to more severe coronavirus disease 2019 (COVID-19), worse pneumonia progression, need for hospitalization and mechanical ventilation (MV), and increased mortality risk (10, 11). However, the studies on the influence of SLD on COVID-19 severity and outcome, most of which performed in Asia, have assessed different populations, and used heterogeneous methodologies for the SLD diagnosis, thus carrying several selection biases and yielding controversial results (11-24).

Considering the controversial findings about the influence of SLD on the COVID-19 presentation, clinical course, and mortality, in addition to the scarcity of data on the Western population, it is important to assess the relationship between SLD and COVID-19 clinical outcome in that population, in which the incidence of metabolic syndrome and SLD is even higher than that in the Eastern population (25). Understanding this relationship in developing countries with a high prevalence of obesity, metabolic syndrome, and SLD is of paramount importance for prioritizing vaccination and directing resources to hospitalized COVID-19 patients. This study was aimed to assess the impact of SLD on the clinical outcome of hospitalized patients with COVID-19 and to compare the COVID-19 clinical presentation and laboratory findings of patients with and without SLD.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Population

This is a retrospective observational study including adult patients diagnosed with COVID-19 and admitted to a private tertiary hospital in the city of Rio de Janeiro, Brazil, from March to December 2020. Patients with confirmed SARS-CoV-2 infection, laboratory tests and chest or abdomen computed tomography (CT) imaging were included in this study. Patients who had undergone chest contrast-enhanced CT imaging, which hinders the assessment of liver steatosis, were excluded from this study, as were those with prolonged hospitalization and hospital-acquired SARS-CoV-2 infection.

2.2. Data Collection and Follow-up

The SARS-CoV-2 infection was confirmed with viral RNA detection by use of the real-time reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) technique on naso- and oropharyngeal swabs, targeting the N gene and RdRP gene regions of the coronavirus genome (Allplex™ assay, Seegene, Seoul, South Korea).

The patients' clinical, demographic, and laboratory data were retrieved from electronic medical records. The following clinical variables were assessed: sex; age; body mass index (BMI); comorbidities, such as systemic arterial hypertension (2), DM, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), heart disease, chronic kidney failure, and obesity; extent of lung involvement; hospital length of stay; admission to the intensive care unit (ICU); need for hemodialysis (3); use of MV; and in-hospital outcome (discharge or death). The laboratory data assessed were as follows: D-dimer (4), CRP, alanine aminotransferase (5), aspartate aminotransferase (6), alkaline phosphatase (7), and gamma-glutamyltransferase (GGT), measured by use of colorimetric coupled enzyme assay; leukocyte and lymphocyte count, determined by use of flow cytometry and impedance; and international normalized ratio (INR), determined by use of a coagulometric method.

The following normal ranges for the laboratory tests were considered: DD $\leq$ 500 ng/mL; CRP $\leq$ 1.0 mg/dL; leukocyte count between 3500 and 10500 cells/mm³; lymphocyte count between 900 and 2900 cells/mm³; AST $\leq$ 40 U/L; ALT $\leq$ 40 U/L; ALP $\leq$ 126 U/L; and GGT $\leq$ 73 U/L. The initial (on hospital admission) and peak (the highest levels during hospital stay) laboratory values were used for comparison in this study.

Overweight was defined as BMI $\geq$ 25 and $<$ 30 kg/m², and obesity as BMI $\geq$ 30 kg/m² (26).

Liver steatosis was detected on chest or abdomen CT imaging and quantified by use of the liver attenuation coefficient measured in four sites of the liver parenchyma (two measures in the right lobe, one in the right-to-left lobe transition, and one in the left lobe), during the non-enhanced phase, as shown in figure 1. The contrast is a confounding effect because it alters hepatic density, and there are no cutoff density values parameters that allow characterizing steatosis in the post-contrast study. The most homogeneous areas of the liver parenchyma were chosen, avoiding vessels, biliary tract, and focal liver lesions (27). Later, the arithmetic mean of the four measures was calculated. Mean attenuation coefficient values ≤ 40 Hounsfield units were considered indicators of SLD (24, 28).

The extent of lung involvement was assessed on chest CT imaging performed on admission and during hospitalization, when necessary. When more than one chest CT scan was performed, the one with the most extensive lung involvement of each patient was analyzed. The CT reports followed a structured pattern according to the Radiological Society of North America expert consensus document on reporting chest CT findings related to COVID-19 (29). The CT scans were reviewed by a single radiologist, who had no knowledge of the clinical data, and were classified as follows: (Saúde, #1) typical CT imaging with lung parenchyma involvement of up to 25%, 25-50%, or greater than 50%; (6) atypical or indeterminate CT imaging; (c) normal CT imaging (29).

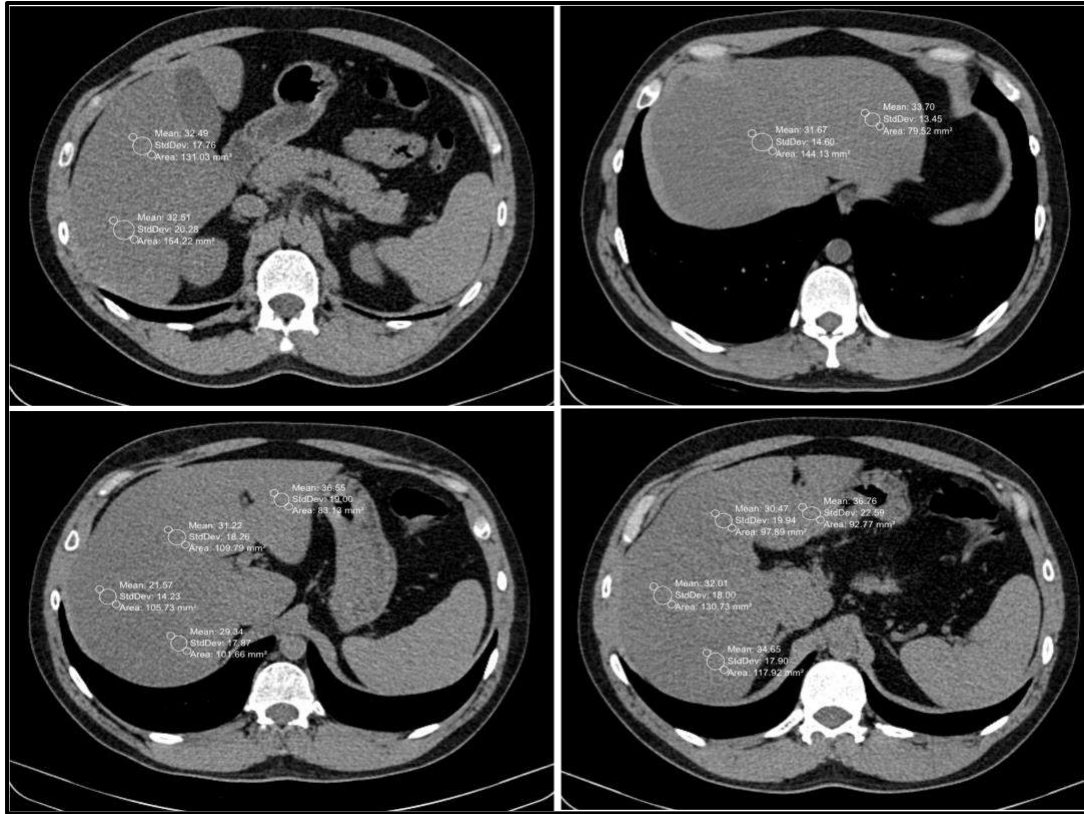


Figure 1. Computed tomography images and measurement sites of the attenuation coefficient in one of the patients evaluated in the study.

2.3. Statistical Analysis

Continuous variables were reported as mean and discrete variables were reported as absolute (n) and relative frequency (%). Comparisons between independent groups were evaluated by Mann-Whitney and chi-square tests for quantitative and qualitative comparisons, respectively. The clinical and laboratory findings on the first day of hospitalization (hospital admission) were considered as baseline values, and the highest values of the entire hospitalization period were considered as peak values. The primary outcome assessed was in-hospital mortality. To analyze the factors independently associated with mortality, logistic regression analysis was used. The univariate logistic model and the multivariate logistic model with all variables were adjusted, as was the final model with all statistically significant variables. The analysis was performed using SPSS package, version 29, 2022 (Property of IBM Corporation). Significance level was determined when $p \leq 0.05$ assuming two-tailed tests.

3. Results

This study selected 715 patients hospitalized with the diagnosis of COVID-19, of whom, 6 who developed COVID-19 during hospitalization and 99 who underwent chest CT with venous contrast enhancement, which hindered the assessment of hepatic steatosis, were excluded as shown in Figure 2.

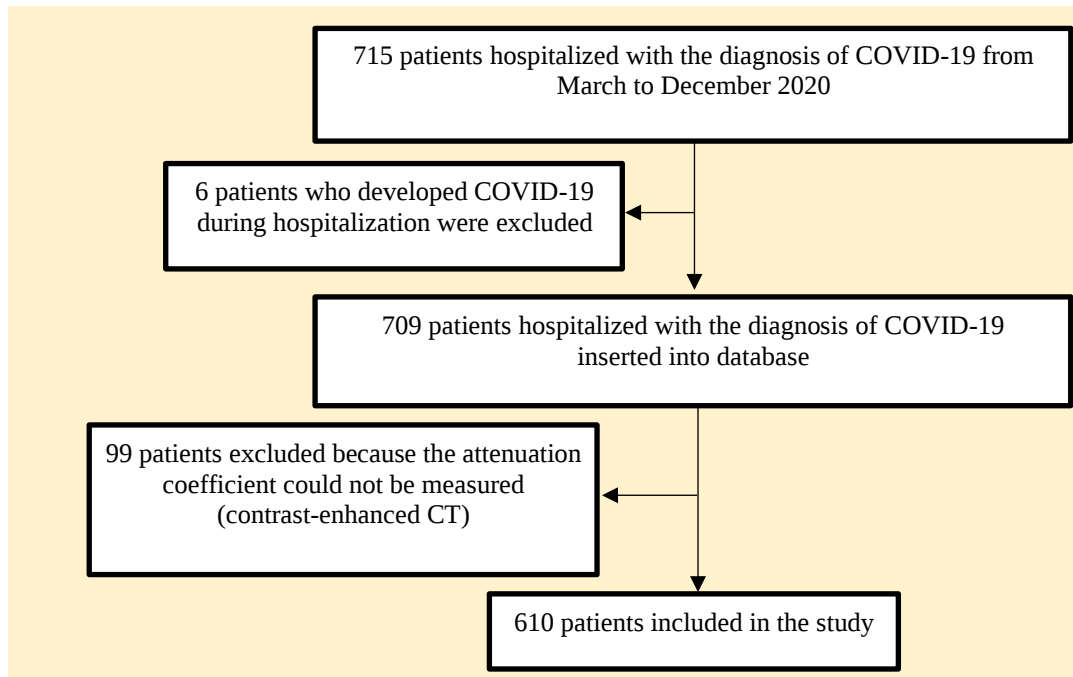


Figure 2. Flowchart of patients included in the study. CT, computed tomography.

This study, thus, included 610 patients with the following characteristics: mean age of 62 ± 16 years (20-101); 388 (64%) of the male sex; and 69% with two or more comorbidities. The comorbidities most frequently observed were SAH (52%), obesity (38%), and DM (30%). Of all patients, only 20% had a normal BMI. In the general sample, the prevalence of obesity was 38% (n=231) and that of overweight, 42% (n=256). Mean BMI was 29 kg/m^2 (17-50).

Regarding clinical course, 69% of the patients were admitted to the ICU, 20% required MV, and 15% needed HD during their hospitalization.

Increases in the AST and ALT levels were observed in 56% and 40% of the patients on hospital admission, and in 66% and 60% during hospitalization, respectively.

3.1. Steatotic Liver Disease

The prevalence of SLD was 30%. The patients were divided into two groups according to the presence/absence of SLD. Tables 1 and 2 show the comparison between the groups with

and without SLD. The group with SLD had a higher percentage of men, lower mean age, and higher AST levels. The groups did not differ regarding the other variables assessed.

	Total (n=610)	With SLD (n=181)	Without SLD (n=429)	p
Male sex (%)	388 (64%)	139 (76%)	249 (58%)	<0.001
Age (years)	62 ± 16	58 ± 13	64 ± 16	<0.001
Arterial hypertension (%)	317 (52%)	99 (55%)	218 (51%)	0.25
Diabetes mellitus (%)	183 (30%)	63 (35%)	120 (28%)	0.08
COPD (%)	29 (5%)	8 (4%)	21 (5%)	0.80
Heart disease (%)	89 (15%)	22 (12%)	67 (16%)	0.26
Kidney failure (%)	40 (7%)	8 (4%)	32 (7%)	0.16
Obesity (%)	231 (38%)	107 (59%)	124 (29%)	<0.001
BMI (kg/m ²)	29 ± 5	32 ± 5	28 ± 4	0.014
D-dimer (ng/mL)	1696 ± 7186	1112 ± 2147	1959 ± 8509	0.07
CRP (mg/dL)	11 ± 8.7	12 ± 9	11 ± 8	0.27
Leukocytes (/mm ³)	6972 ± 3337	7156 ± 2856	6894 ± 3521	0.11
Lymphocytes (/mm ³)	1212 ± 1745	1182 ± 501	1224 ± 2059	0.21
AST (U/L)	59 ± 191	82 ± 339	50 ± 37	0.02
ALT (U/L)	53 ± 118	67 ± 163	47 ± 90	0.11
ALP (U/L)	96 ± 107	83 ± 52	102 ± 125	0.27
GGT (U/L)	110 ± 139	123 ± 125	104 ± 146	0.61
INR	1.14 ± 0.36	1.16 ± 0.5	1.13 ± 0.2	0.60

SLD, steatotic liver disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyltransferase; INR, international normalized ratio.

A higher percentage of patients with SLD had elevated AST and ALT levels on hospital admission as compared to patients without SLD [64% vs 52% (p=0.019) and 50% vs 35% (p=0.001), respectively]. The same was observed during hospitalization: 72% vs 64% (p=0.052) and 71% vs 55% (p <0.001), respectively.

Regarding the progression of the clinical and laboratory findings during hospitalization, the two groups were similar, except for the frequency of admission to the ICU, which was higher in the group with SLD (Table 2). The chest CT scan with the most extensive lung involvement of each patient during hospitalization was compared in the groups with and without SLD, and no significant difference was found between the groups.

Table 2. Comparison of clinical and ‘peak’ laboratory findings of patients with and without SLD.					
		Total (n=610)	With SLD (n=181)	Without SLD (n=429)	P
Hospital length of stay (days)		16 ± 22	14 ± 19	16 ± 23	0.20
ICU admission (n, %)		420 (69%)	137 (76%)	283 (66%)	0.01
ICU length of stay (days)		13 ± 17	12 ± 15	14 ± 18	0.16
Hemodialysis (n, %)		92 (15%)	25 (14%)	67 (16%)	0.57
Mechanical ventilation (n, %)		122 (20%)	36 (20%)	86 (20%)	0.96
Mortality (n, %)		116 (19%)	31 (17%)	85 (20%)	0.40
D-dimer ≥ 500 ng/mL (%)		87%	87%	88%	0.73
CRP (mg/dL)		7 ± 9	20 ± 13	19 ± 13	0.98
AST (U/L)		902 ± 3600	266 ± 1388	319 ± 1970	0.60
ALT (U/L)		385 ± 1567	155 ± 495	163 ± 880	0.67
ALP (U/L)		167 ± 127	114 ± 106	140 ± 137	0.18
GGT (U/L)		190 ± 261	200 ± 298	186 ± 242	0.76
Chest CT	Lung involvement <25%, or normal or atypical findings	225 (37%)	58 (32%)	167 (39%)	0.25
	Lung involvement of 25-50%	277 (45%)	87 (48%)	190 (44%)	
	Lung involvement > 50%	108 (18%)	36 (20%)	72 (17%)	

SLD, steatotic liver disease; ICU, intensive care unit; CT, computed tomography; CRP, C-reactive protein; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyltransferase.

3.2. Mortality

In this study, the mortality rate was 19.0% and similar for men and women (18.3% vs 20.3%; $p=0.56$). In-hospital mortality did not significantly differ between the groups with and without SLD (17% vs 20%; $p=0.40$).

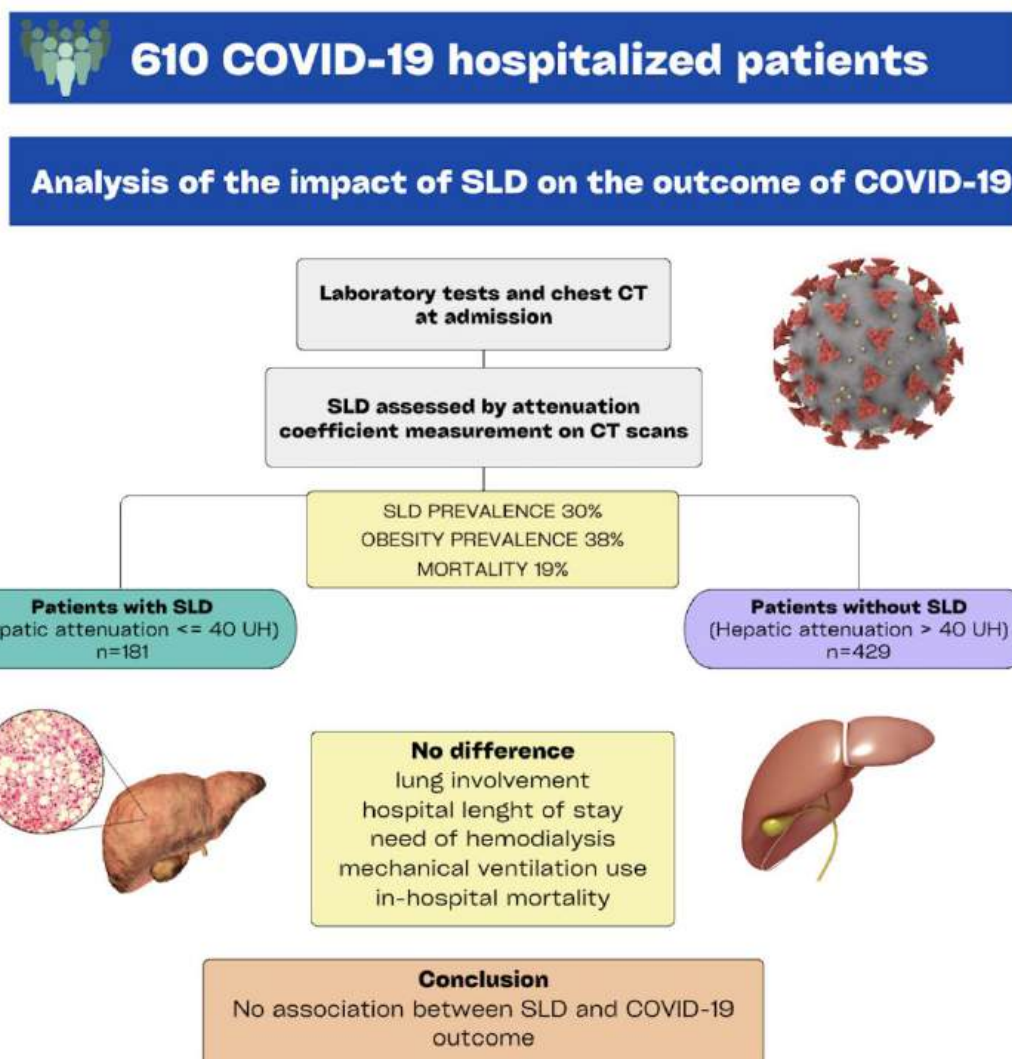
On logistic regression analysis, the variables related to mortality were age (OR 1.10 [95% CI, 1.06-1.14; $p<0.001$]), need for HD (OR 20.40 [95% CI, 7.13-58.41; $p<0.001$]), need for MV (OR 38.83 [95% CI, 16.21-114.30; $p<0.001$]), lung involvement > 50% (OR 6.23 [95%

CI, 2.51-15.45; $p < 0.001$]), and hospital length of stay (OR 0.98 [95% CI, 0.96-0.99; $p = 0.012$]). The presence of SLD did not correlate with mortality, as shown in Table 3 and in Scheme 1.

Table 3. Variables associated with mortality on logistic regression analysis.

Characteristics	Univariate logistic regression model		Multivariate logistic regression model		Final multivariate logistic regression model		
	OR	p-value	OR	p-value	OR	p-value	95% CI
Sex	0.88	0.56	0.52	0.19			
Age	1.07	<0.001	1.13	<0.001	1.10	<0.001	1.06-1.14
SLD	0.83	0.43	1.16	0.81	1.25	0.65	0.48-3.27
Arterial hypertension	2.08	<0.001	0.42	0.14			
Diabetes Mellitus	1.77	0.008	0.91	0.86			
Obesity	0.94	0.77	1.93	0.21			
COPD	3.76	<0.001	0.65	0.58			
Heart disease	2.41	<0.001	0.74	0.62			
Kidney failure	3.13	<0.001	1.65	0.49			
>2 comorbidities	5.95	<0.001	1.46	0.63			
Peak D-dimer ≥ 500 ng/mL	19.54	0.003	3.73	0.61			
Peak AST ≥ 40 U/L	5.96	<0.001	3.25	0.08			
Peak ALT ≥ 40 U/L	2.63	<0.001	1.28	0.68			
Need for HD	62.92	<0.001	27.24	<0.001	20.40	<0.001	7.13-58.41
Mechanical ventilation	119.00	<0.001	27.87	<0.001	38.83	<0.001	16.21-114.30
Lung involvement > 50%	6.00	<0.001	6.05	0.001	6.23	<0.001	2.51-15.45
ICU admission	13.33	<0.001	1.58	0.53			
Hospital length of stay	1.03	<0.001	0.98	0.007	0.98	0.012	0.96-0.99

SLD, steatotic liver disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CI, confidence interval; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HD, hemodialysis; ICU, intensive care unit.



Scheme 1. Visual summary illustrating the comparison between the groups with and without steatotic liver disease (SLD).

4. Discussion

This study, assessing a large cohort of Brazilian patients hospitalized with the diagnosis of COVID-19 and with a high prevalence of SLD, found no association between SLD and COVID-19 clinical severity. The clinical courses of the groups with and without SLD were similar regarding the total hospital and ICU length of stays, need for MV and HD, and extent of lung involvement. In addition, no relationship between SLD and in-hospital mortality was found in this sample.

Obesity was initially considered a risk factor for unfavorable clinical course of disease in studies conducted at the beginning of the COVID-19 pandemic, a perception that resulted in the recommendation for higher clinical surveillance and early hospitalization of obese patients (30-32). Dysregulation of the immune response to respiratory infections and impact on the ventilatory function of patients with COVID-19 would associate with higher morbidity and

mortality among them (30,31). However, some subsequent studies performed throughout the pandemic have shown the paradoxical effect of obesity, suggesting that patients with moderate obesity could be at lower risk for mortality, while the negative effects of obesity could be more marked only in the subgroup of severely obese patients ($\text{BMI} > 40 \text{ kg/m}^2$) (33, 34).

Considering the significant relationship between obesity, metabolic syndrome, and SLD, as well as the existence of controversial results on how those clinical conditions influence the clinical course of SARS-CoV-2 infection, subsequent studies have aimed at defining the impact of SLD on COVID-19 outcome (6, 11-13, 16-24, 35-37). However, the clinical profiles of the populations studied, as well as the SLD prevalence and the SLD diagnostic methods used, differed. These discrepancies have hindered the interpretation of those studies' results, evidencing the need for deeper analysis.

This study carried out a detailed assessment of SLD by calculating the attenuation coefficient on CT scans in four points of the liver parenchyma by a single radiologist, which reduces the interobserver and intraparenchymal variabilities. Our results showed SLD in 30% of the patients, similarly to the Latin American prevalence reported in previous studies (38, 39). The frequency of SLD in studies using the attenuation coefficient for its diagnosis has ranged from 16% to 38% (18, 22, 24, 35-37), a variation that can be explained by differences in study methodology and local prevalence of SLD.

In our study, the patients diagnosed with SLD had higher AST levels on hospital admission and higher percentage of liver injury on hospital admission and during hospitalization as compared to patients without SLD. These data are in accordance with those reported by Huang *et al.* in the 2020 Chinese study involving 19 hospitals (12). In addition, a higher frequency of ICU admission was observed in the group with SLD, which should be carefully analyzed, because it might reflect issues of bed management or need for respiratory isolation and not only disease severity. Furthermore, the higher frequency of ICU admission could be related to a higher concern about a possible unfavorable clinical course because patients with SLD are more often obese, as shown in Table 1.

One of the challenges to the interpretation of the role played by SLD in the COVID-19 outcome is the heterogeneity of the methods used for diagnosing SLD. Several studies have applied non-invasive scores for that, such as the hepatic steatosis index (HSI) and the fibrosis-4 index for liver fibrosis (FIB-4), which include the levels of aminotransferases in their calculation formulae (11, 13-15, 19, 21, 23). This might result in overestimating the prevalence of SLD, considering that COVID-19 is often associated with increased levels of aminotransferases (11, 13-15, 19, 21, 23). A Mexican study by Velasquez *et al.*, using the HSI,

has found a 76% SLD prevalence, which is higher than that reported in the Mexican population (14). In addition, it is worth noting that the indirect markers of fibrosis have not been validated in COVID-19 population. Thus, we cannot claim that those changes result exclusively from liver fibrosis without considering the possible influence from the viral infection itself (35). Furthermore, previous studies (40-42), including one by our research group (43), have shown that liver injury can be a marker of COVID-19 severity; thus, using diagnosis scores for SLD that include in their calculation formulae the levels of aminotransferases could misdiagnose more severe cases of COVID-19 as cases of SLD, which represents a selection bias.

The use of radiological methods for the diagnosis of SLD has been less explored in studies. Ji *et al.* (1), conducting one of the few studies using ultrasonography to assess SLD, have included 202 patients and diagnosed SLD with US and/or the HSI. In their study, liver injury was identified in 75% of the patients throughout hospitalization, and SLD was diagnosed in 38% of the patients, a higher percentage than that in Chinese studies, which can reflect overestimation by the HSI.

Regarding outcome, in our study, the overall in-hospital mortality was 19%, in line with some publications (11, 44-47). However, the observational cross-sectional study by Portela *et al.* (48) carried out from 2020 to 2022 in public, private and philanthropic institutions of all Brazilian regions has shown a 32% COVID-19 in-patient mortality rate at national level, higher than that found in our study. It is worth noting that, despite the clinical severity of our patients, with a significant ICU admission rate, 20% of whom on MV and 15% requiring HD, our sample comprised cases exclusively from a private hospital in the Brazilian Southeastern region, which is known to have better hospital and ICU structures as compared to those of public hospitals and of other Brazilian regions. Thus, these characteristics could justify the lower mortality in our case series as compared to that of the study by Portela *et al.*

Few studies have investigated the impact of SLD on COVID-19 clinical presentation and outcome by using CT imaging for its diagnosis through the attenuation coefficient calculation (17, 18, 22, 24, 35-37). Most of those studies have identified an association between SLD and COVID-19 severity, a finding that differs from ours. However, the populations and methodologies used were different from those of the present study (17, 18, 24, 35-37). Zhou-Y-J *et al.* (1), for example, have shown a correlation between the presence of SLD and high severity of COVID-19. However, the population of that study comprised patients under the age of 60 years, thus, younger than ours, and no mortality data were reported. A Chinese case-control study (1) has compared 587 patients hospitalized due to COVID-19 (cases) with 587 non-hospitalized patients who had undergone chest CT in the year preceding the pandemic due

to other reasons (controls). That case-control study has found a longer hospital length of stay and higher severity of lung involvement, but no relation to mortality, in the group with SLD as compared to the group without SLD. Another limitation was that both groups (cases and controls) underwent tests for the diagnosis of SLD in different occasions, which might have hindered the analysis of the results.

Targher *et al.* (35) have compared patients with and without SLD, diagnosed by use of CT imaging, and with different grades of liver fibrosis, assessed by use of FIB-4. They found higher COVID-19 severity in patients with SLD in the subgroup of intermediate or high FIB-4. However, the use of non-invasive markers, involving aminotransferases in their calculation formulae, might have influenced those findings. Similarly, an Israel study with 71 patients has shown the relationship of SLD with the severity of COVID-19 clinical presentation; however, the methodology used for the diagnosis of SLD was not homogeneous, with the use of CT scan in 59% of the patients and medical documentation in 41% of the cases (37). Another Chinese study, conducted by Gao *et al.* (36), screened SLD using computed tomography and assessed the association between circulating interleukin-6 levels and SLD at hospital admission in relation to the risk of severe COVID-19. The study concluded that patients with SLD and elevated serum interleukin 6 levels were at higher risk of experiencing severe illness from COVID-19, highlighting the connection between the inflammatory profile of SLD and the severity of COVID-19 clinical presentation.

Differently from the studies reporting an association between SLD and higher clinical severity of COVID-19 and in line with our findings, Nath *et al.*, in a study assessing 3983 patients in India with a methodology similar to ours, have found no association between SLD and worse clinical course or higher mortality (1). However, it is worth noting that, despite the substantial size of the study by Nath *et al.*, it cannot be directly compared with ours, due to differences across key characteristics, such as the lower prevalence of SLD (20%) and low mortality rate (6.4%), suggesting that study assessed a group of less severely ill patients.

Therefore, previous studies using the same SLD diagnostic method (CT scan) as ours had methodological flaws or assessed populations with low prevalence of SLD and/or lower clinical severity. Our study pioneered the assessment of the relationship between SLD and the outcome of patients with COVID-19 in Brazil. Our study comprised a large cohort of patients with more severe clinical characteristics, such as mean age over 60 years, and two or three comorbidities. The SLD was assessed by use of CT scan, a well-established and more reliable method than serum markers, with higher sensitivity and specificity, as compared to the US, for the diagnosis

of SLD (28, 49, 50, 51). Thus, in a population with high prevalence of SLD and more severe clinical findings, there was no association between SLD, worse clinical course and mortality.

This study has some limitations. One limitation of our study was its retrospective design, which prevented the addition of new variables to the database across the follow-up period. Additionally, the fact that it was conducted in a private center may hinder the extrapolation of the results to the general population. Another important issue was the use of the BMI as reference to define obesity because that variable can be influenced by non-measurable factors, such as fluid retention and sarcopenia, not reflecting the grade of body and visceral fat accumulation.

5. Conclusions

In conclusion, after conducting an in-depth analysis of a large sample of severe COVID-19 patients with a notably high prevalence of SLD and employing a diagnostic method characterized by low variability, our findings revealed that the presence of SLD did not exhibit an impact on the overall outcome of these patients.

Author Contributions: Conceptualization, F.M.P, M.C.C. and R.M.P.; Data curation, F.M.P., T.M.G., M.P.R.C. and J.G.P.; Formal analysis, R.R.L.; Investigation, F.M.P.; Methodology, F.M.P, M.C.C. and R.M.P.; Project administration, F.M.P, M.C.C. and R.M.P; Supervision, M.C.C. and R.M.P.; Writing—original draft preparation, F.M.P.; Writing—review and editing, F.M.P, M.C.C. and R.M.P.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the institutional review boards and ethics committees at the participating site (CAAE#68657023.3.0000.5249/2023).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the study's observational design and de-identified data collection to preserve the privacy of research participants.

Data Availability Statement: The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Acknowledgments: We want to thank other colleagues for their invaluable effort in this study: Antônio Eiras, Anna Butter, Henrique Custódio Goudar, Renato Amaral and Leticia Ramos.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest concerning the materials and methods used in this study or the findings specified in this paper.

6. References

1. Reaven, Gerald M. "Role of Insulin Resistance in Human Disease." *Diabetes* 37, no. 12 (1988): 1595-607. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>.
2. Ford, Earl S, Wayne H Giles, and William H Dietz. "Prevalence of the Metabolic Syndrome among Us Adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey." *Jama* 287, no. 3 (2002): 356-59. <http://doi.org/10.1001/jama.287.3.356>.
3. Hirode, Grishma, and Robert J Wong. "Trends in the Prevalence of Metabolic Syndrome in the United States, 2011-2016." *Jama* 323, no. 24 (2020): 2526-28. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4501>.
4. Neves, Cristiane Vilas Boas, Juliana Vaz de Melo Mambrini, Karen Cecília Lima Torres, Andréa Teixeira-Carvalho, Olindo Assis Martins-Filho, Maria Fernanda Lima-Costa, and Sérgio Viana Peixoto. "Associação Entre Síndrome Metabólica E Marcadores Inflamatórios Em Idosos Residentes Na Comunidade." *Cadernos de Saúde Pública* 35 (2019). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00129918>.
5. Wang, Haonan, Yinghong Dai, Sike Huang, Siyu Rong, Yufei Qi, and Bin Li. "A New Perspective on Special Effective Interventions for Metabolic Syndrome Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Frontiers in Public Health* 11 (2023). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1133614>.
6. Dietrich, Christoph G, Andreas Geier, and Uta Merle. "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Covid-19: Harmless Companions or Disease Intensifier?" *World Journal of Gastroenterology* 29, no. 2 (2023): 367. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i2.367>.
7. Rinella, Mary E, Jeffrey V Lazarus, Vlad Ratziu, Sven M Francque, Arun J Sanyal, Fasiha Kanwal, Diana Romero, Manal F Abdelmalek, Quentin M Anstee, and Juan Pablo Arab. "A Multi-Society Delphi Consensus Statement on New Fatty Liver Disease Nomenclature." *Annals of Hepatology* (2023): 101133. <http://doi: 10.1097/HEP.0000000000000520>.
8. Stauffer, Katharina, and Rudolf E Stauber. "Steatotic Liver Disease: Metabolic Dysfunction, Alcohol, or Both?" *Biomedicine* 11, no. 8 (2023): 2108. <http://doi: 10.3390/biomedicine11082108>.
9. Moreira, Rodrigo Oliveira, Cynthia Melissa Valerio, Cristiane Alves Villela-Nogueira, Cintia Cercato, Fernando Gerchman, Ana Maria Pita Lottenberg, Amélio Fernando Godoy-Matos, Ricardo de Andrade Oliveira, Carlos Eduardo Brandão Mello, and Mário Reis Álvares-da-Silva. "Brazilian Evidence-Based Guideline for Screening, Diagnosis, Treatment, and Follow-up of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (Masld) in Adult Individuals with Overweight or Obesity: A Joint Position Statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (Sbem), Brazilian Society of Hepatology (Sbh), and Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (8)." *Archives of Endocrinology and Metabolism* 67 (2023): e230123. <https://doi.org/10.20945/2359-4292-2023-0123>.
10. Thoppil, Joby J, Lauren K Stewart, Leland Pung, Kristen E Nordenholz, Carlos A Camargo Jr, D Mark Courtney, Jeffrey A Kline, and RECOVER Network. "Increased Body Mass Index and Metabolic Syndrome Are Associated with Poor Outcomes in Sars-Cov-2-Positive Emergency Department Patients." *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome* 31, no. 3 (2022): 245. <https://doi.org/10.7570/jomes22011>.
11. Chen, Vincent L, Fadi Hawa, Jeffrey A Berinstein, Chanakyaram A Reddy, Ihab Kassab, Kevin D Platt, Chia-Yang Hsu, Calen A Steiner, Jeremy Louissaint, and Naresh T Gunaratnam. "Hepatic Steatosis Is Associated with Increased Disease Severity and Liver Injury in Coronavirus Disease-19." *Digestive diseases and sciences* 66 (2021): 3192-98. <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06618-3>.
12. Huang, Rui, Li Zhu, Jian Wang, Leyang Xue, Longgen Liu, Xuebing Yan, Songping Huang, Yang Li, Xiaomin Yan, and Biao Zhang. "Clinical Features of Patients with Covid-19 with Nonalcoholic Fatty Liver Disease." *Hepatology communications* 4, no. 12 (2020): 1758-68. <https://doi.org/10.1002/hep4.1592>.
13. Lopez-Mendez, Ivan, Jorge Aquino-Matus, Sofia Murua-Beltrán Gall, Jose D Prieto-Nava, Eva Juarez-Hernandez, Misael Uribe, and Graciela Castro-Narro. "Association of Liver Steatosis and Fibrosis with

Clinical Outcomes in Patients with Sars-Cov-2 Infection (Covid-19)." *Annals of Hepatology* 20 (2021): 100271. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.09.015>.

14. Moctezuma-Velazquez, Paulina, Godolfino Miranda-Zazueta, Edgar Ortiz-Brizuela, Juan Alberto Garay-Mora, María Fernanda González-Lara, Karla Maria Tamez-Torres, Carla Marina Román-Montes, Bruno Alejandro Díaz-Mejía, Esteban Perez-Garcia, and Marco Villanueva-Reza. "Nafld Determined by Dallas Steatosis Index Is Associated with Poor Outcomes in Covid-19 Pneumonia: A Cohort Study." *Internal and Emergency Medicine* 17, no. 5 (2022): 1355-62. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-02933-x>.
15. Mushtaq, Kamran, Muhammad Umair Khan, Fatima Iqbal, Deema Hussam Alsoub, Hammad Shabir Chaudhry, Fateen Ata, Phool Iqbal, Khaled Elfert, Girisha Balaraju, and Muna Almaslamani. "Nafld Is a Predictor of Liver Injury in Covid-19 Hospitalized Patients but Not of Mortality, Disease Severity on the Presentation or Progression—the Debate Continues." *Journal of hepatology* 74, no. 2 (2021): 482-84. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.006>.
16. Tripon, Simona, Pascal Bilbault, Thibaut Fabacher, Nicolas Lefebvre, Sylvain Lescuyer, Emmanuel Andres, Elise Schmitt, Sabrina Garnier-KepKA, Pierrick Le Borgne, and Joris Muller. "Abnormal Liver Tests and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Predict Disease Progression and Outcome of Patients with Covid-19." *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 46, no. 5 (2022): 101894. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.101894>.
17. Zhou, Yu-Jie, Kenneth I Zheng, Xiao-Bo Wang, Qing-Feng Sun, Ke-Hua Pan, Ting-Yao Wang, Hong-Lei Ma, Yong-Ping Chen, Jacob George, and Ming-Hua Zheng. "Metabolic-Associated Fatty Liver Disease Is Associated with Severity of Covid-19." *Liver International* 40, no. 9 (2020): 2160-63. <https://doi.org/10.1111/liv.14575>.
18. Ziaee, Arash, Ghodsiyeh Azarkar, and Masood Ziaee. "Role of Fatty Liver in Coronavirus Disease 2019 Patients' Disease Severity and Hospitalization Length: A Case–Control Study." *European Journal of Medical Research* 26, no. 1 (2021): 1-8. <https://doi.org/10.1186/s40001-021-00590-y>.
19. Chang, Yoonkyung, Jimin Jeon, Tae-Jin Song, and Jinkwon Kim. "Association between the Fatty Liver Index and the Risk of Severe Complications in Covid-19 Patients: A Nationwide Retrospective Cohort Study." *BMC Infectious Diseases* 22, no. 1 (2022): 384. <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07370-x>.
20. Hayat, Umar, Muhammad Zubair Ashfaq, Luke Johnson, Ryan Ford, Chelsea Wuthnow, Kevin Kadado, Katia El Jurdi, Hayrettin Okut, William Ransom Kilgore, and Maha Assi. "The Association of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease with Clinical Outcomes of Covid-19: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Kansas Journal of Medicine* 15 (2022): 241. <https://doi.org/10.17161/kjm.vol15.16522>.
21. Ji, Dong, Enqiang Qin, Jing Xu, Dawei Zhang, Gregory Cheng, Yudong Wang, and George Lau. "Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases in Patients with Covid-19: A Retrospective Study." *Journal of hepatology* 73, no. 2 (2020): 451-53. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044>.
22. Nath, Preetam, Raj Kumar, Bipadabhanjan Mallick, Swati Das, Anil Anand, Sarat C Panigrahi, Ajay Duseja, Subrat K Acharya, Yogesh K Chawla, and Dibya L Praharaj. "Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (Nafld) on Covid-19: A Single-Center Study of 3983 Patients with Review of Literature." *Cureus* 14, no. 7 (2022). <https://doi.org/10.7759/cureus.26683>.
23. Forlano, Roberta, Benjamin H Mullish, Sujit K Mukherjee, Rooshi Nathwani, Cristopher Harlow, Peter Crook, Rebekah Judge, Anet Soubieres, Paul Middleton, and Anna Daunt. "In-Hospital Mortality Is Associated with Inflammatory Response in Nafld Patients Admitted for Covid-19." *PLoS One* 15, no. 10 (2020): e0240400. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240400>.
24. Parlak, Selçuk, Esra Çıvgın, Muhammed Said Beşler, and Afşin Emre Kayıpmaz. "The Effect of Hepatic Steatosis on Covid-19 Severity: Chest Computed Tomography Findings." *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association* 27, no. 2 (2021): 105. https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_540_20.
25. Williams, Roger. "Global Challenges in Liver Disease." *Hepatology* 44, no. 3 (2006): 521-26. <https://doi.org/10.1002/hep.21347>.

26. ABESO. "Diretrizes Brasileiras De Obesidade 2016." Abeso São Paulo:, 2016.
27. Boyce, Cody J, Perry J Pickhardt, David H Kim, Andrew J Taylor, Thomas C Winter, Richard J Bruce, Mary J Lindstrom, and J Louis Hinshaw. "Hepatic Steatosis (Fatty Liver Disease) in Asymptomatic Adults Identified by Unenhanced Low-Dose Ct." *American Journal of Roentgenology* 194, no. 3 (2010): 623-28. <https://doi.org/10.2214/ajr.09.2590>.
28. Tahtabasi, Mehmet, Tugrul Hosbul, Ergin Karaman, Yasin Akin, Nihat Kilicaslan, Mehmet Gezer, and Fatih Sahiner. "Frequency of Hepatic Steatosis and Its Association with the Pneumonia Severity Score on Chest Computed Tomography in Adult Covid-19 Patients." *World Journal of Critical Care Medicine* 10, no. 3 (2021): 47. <https://doi.org/10.5492%2Fwjccm.v10.i3.47>.
29. Simpson, Scott, Fernando U Kay, Suhny Abbara, Sanjeev Bhalla, Jonathan H Chung, Michael Chung, Travis S Henry, Jeffrey P Kanne, Seth Kligerman, and Jane P Ko. "Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest Ct Findings Related to Covid-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and Rsna." *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2, no. 2 (2020): e200152. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200152>.
30. Singh, Shailendra, Mohammad Bilal, Haig Pakhchanian, Rahul Raiker, Gursimran S Kochhar, and Christopher C Thompson. "Impact of Obesity on Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 in the United States: A Multicenter Electronic Health Records Network Study." *Gastroenterology* 159, no. 6 (2020): 2221-25. e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.08.028>.
31. Soeroto, Arto Yuwono, Nanny Natalia Soetedjo, Aga Purwiga, Prayudi Santoso, Iceu Dimas Kulsum, Hendarsyah Suryadinata, and Ferdy Ferdian. "Effect of Increased Bmi and Obesity on the Outcome of Covid-19 Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14, no. 6 (2020): 1897-904. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.09.029>.
32. Gao, Feng, Kenneth I Zheng, Xiao-Bo Wang, Qing-Feng Sun, Ke-Hua Pan, Ting-Yao Wang, Yong-Ping Chen, Giovanni Targher, Christopher D Byrne, and Jacob George. "Obesity Is a Risk Factor for Greater Covid-19 Severity." *Diabetes care* 43, no. 7 (2020): e72-e74. <https://doi.org/10.2337/dc20-0682>.
33. Dana, Richard, Aurélie Bannay, Pauline Bourst, Caroline Ziegler, Marie-Reine Losser, Sébastien Gibot, Bruno Levy, Gérard Audibert, and Olivier Ziegler. "Obesity and Mortality in Critically Ill Covid-19 Patients with Respiratory Failure." *International journal of obesity* 45, no. 9 (2021): 2028-37. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00872-9>.
34. Kim, JungHwan. "Does Obesity Paradox Exist in Covid-19 Mortality?" *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome* 31, no. 3 (2022): 199-200. <https://doi.org/10.7570/jomes22052>.
35. Targher, Giovanni, Alessandro Mantovani, Christopher D Byrne, Xiao-Bo Wang, Hua-Dong Yan, Qing-Feng Sun, Ke-Hua Pan, Kenneth I Zheng, Yong-Ping Chen, and Mohammed Eslam. "Risk of Severe Illness from Covid-19 in Patients with Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Increased Fibrosis Scores." *Gut* 69, no. 8 (2020): 1545-47. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321611>.
36. Gao, Feng, Kenneth I Zheng, Hua-Dong Yan, Qing-Feng Sun, Ke-Hua Pan, Ting-Yao Wang, Yong-Ping Chen, Giovanni Targher, Christopher D Byrne, and Jacob George. "Association and Interaction between Serum Interleukin-6 Levels and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019." *Frontiers in endocrinology* 12 (2021): 604100. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.604100>.
37. Mahamid, Mahmud, Wiliam Nseir, Tawfik Khoury, Baker Mahamid, Adi Nubania, Kamal Sub-Laban, Joel Schifter, Amir Mari, Wisam Sbeit, and Eran Goldin. "Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated with Covid-19 Severity Independently of Metabolic Syndrome: A Retrospective Case-Control Study." *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* (2021). <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001902>.
38. Oliveira, Laís Vanessa Assunção, Bruna Nicole Soares dos Santos, Ísis Eloah Machado, Deborah Carvalho Malta, Gustavo Velasquez-Melendez, and Mariana Santos Felisbino-Mendes. "Prevalência Da

Síndrome Metabólica E Seus Componentes Na População Adulta Brasileira." *Ciência & Saúde Coletiva* 25 (2020): 4269-80. <https://doi.org/10.1590/1413-812320202511.31202020>.

39. Younossi, Zobair, Frank Tacke, Marco Arrese, Barjesh Chander Sharma, Ibrahim Mostafa, Elisabetta Bugianesi, Vincent Wai-Sun Wong, Yusuf Yilmaz, Jacob George, and Jiangao Fan. "Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis." *Hepatology* 69, no. 6 (2019): 2672-82. <https://doi.org/10.1002/hep.30251>.
40. Guan, Wei-jie, Zheng-yi Ni, Yu Hu, Wen-hua Liang, Chun-quan Ou, Jian-xing He, Lei Liu, Hong Shan, Chun-liang Lei, and David SC Hui. "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China." *New England journal of medicine* 382, no. 18 (2020): 1708-20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>.
41. Lei, Fang, Ye-Mao Liu, Feng Zhou, Juan-Juan Qin, Peng Zhang, Lihua Zhu, Xiao-Jing Zhang, Jingjing Cai, Lijin Lin, and Shan Ouyang. "Longitudinal Association between Markers of Liver Injury and Mortality in Covid-19 in China." *Hepatology* 72, no. 2 (2020): 389-98. <https://doi.org/10.1002/hep.31301>.
42. Mantovani, Alessandro, Giorgia Beatrice, and Andrea Dalbeni. "Coronavirus Disease 2019 and Prevalence of Chronic Liver Disease: A Meta-Analysis." *Liver international* 40, no. 6 (2020): 1316-20. <https://doi.org/10.1111/liv.14465>.
43. Pozzobon, Fernanda Manhães, Hugo Perazzo, Fernando Augusto Bozza, Rosana Souza Rodrigues, Renata de Mello Perez, and Maria Chiara Chindamo. "Liver Injury Predicts Overall Mortality in Severe Covid-19: A Prospective Multicenter Study in Brazil." *Hepatology International* 15 (2021): 493-501. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10141-6>.
44. Grasselli, Giacomo, Alberto Zangrillo, Alberto Zanella, Massimo Antonelli, Luca Cabrini, Antonio Castelli, Danilo Cereda, Antonio Coluccello, Giuseppe Foti, and Roberto Fumagalli. "Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with Sars-Cov-2 Admitted to Icus of the Lombardy Region, Italy." *Jama* 323, no. 16 (2020): 1574-81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
45. Gupta, Shruti, Salim S Hayek, Wei Wang, Lili Chan, Kusum S Mathews, Michal L Melamed, Samantha K Brenner, Amanda Leonberg-Yoo, Edward J Schenck, and Jared Radbel. "Factors Associated with Death in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 in the Us." *JAMA internal medicine* 180, no. 11 (2020): 1436-47. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3596>.
46. Wang, Dawei, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang, Hui Xiang, Zhenshun Cheng, and Yong Xiong. "Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China." *jama* 323, no. 11 (2020): 1061-69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
47. Yang, Xiaobo, Yuan Yu, Jiqian Xu, Huaqing Shu, Hong Liu, Yongran Wu, Lu Zhang, Zhui Yu, Minghao Fang, and Ting Yu. "Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with Sars-Cov-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study." *The lancet respiratory medicine* 8, no. 5 (2020): 475-81. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30079-5).
48. Portela, Margareth Crisóstomo, Mônica Martins, Sheyla Maria Lemos Lima, Carla Lourenço Tavares de Andrade, and Claudia Cristina de Aguiar Pereira. "Covid-19 Inpatient Mortality in Brazil from 2020 to 2022: A Cross-Sectional Overview Study Based on Secondary Data." (2023). <https://doi.org/10.1186/s12939-023-02037-8>.
49. Medeiros, Augusto Kreling, Cinthia Callegari Barbisan, Italo Ribeiro Cruz, Eduardo Medeiros de Araújo, Bruna Brandão Libânio, Kamila Seidel Albuquerque, and Ulysses S Torres. "Higher Frequency of Hepatic Steatosis at Ct among Covid-19-Positive Patients." *Abdominal Radiology* 45 (2020): 2748-54. <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02648-7>.
50. Zeb, Irfan, Dong Li, Khurram Nasir, Ronit Katz, Vahid N Larijani, and Matthew J Budoff. "Computed Tomography Scans in the Evaluation of Fatty Liver Disease in a Population Based Study: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis." *Academic radiology* 19, no. 7 (2012): 811-18. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2012.02.022>.

51. Bohte, Anneloes E, Jochem R Van Werven, Shandra Bipat, and Jaap Stoker. "The Diagnostic Accuracy of Us, Ct, Mri and 1 H-Mrs for the Evaluation of Hepatic Steatosis Compared with Liver Biopsy: A Meta-Analysis." *European radiology* 21 (2011): 87-97. <https://doi.org/10.1007/s00330-010-1905-5>.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(Saúde, #1) and contributor(Saúde, #1) and not of MDPI and/or the editor(Saúde, #1). MDPI and/or the editor(Saúde, #1) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

3.2 ARTIGO 2

Combination of Fibrosis-4 Score and D-dimer to Predict Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients

(em submissão)

Fernanda Manhães Pozzobon^{1,2}, Ronir Raggio Luiz^{3,4}, Júlia Gomes Parente¹, Taísa Melo Guarilha¹, Maria Paula Raymundo Cunha Fontes¹, Maria Chiara Chindamo^{1,5}, Renata de Mello Perez^{3,5}

¹ Barra D'Or Hospital, Rede D'Or São Luiz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

² Health Assistance Division, Fluminense Federal University (UFF), Niterói, RJ, Brazil

³ D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

⁴ Institute for Collective Health Studies, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

⁵ Department of Internal Medicine, Medical School, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil.

* Correspondence: Fernanda Manhães Pozzobon; e-mail nandamanhaes@gmail.com

Tel: +55 21 2430-3646

ABSTRACT:

Aim: Fibrosis-4 (FIB-4) Score and D-dimer (DD) have emerged as prognostic markers in COVID-19. However, precise cutoff points remain undefined, and their combined use has been scarcely studied. We aimed to analyze FIB-4 and DD performance, individually and combined, to predict outcomes among COVID-19 patients.

Methods: From March to December/2020, hospitalized COVID-19 patients were evaluated based on clinical and laboratory tests from their first day of hospitalization. Primary outcome was in-hospital mortality, and secondary outcomes included hospital stay length, ICU admission and duration, need for hemodialysis, ventilatory support, and extent of lung involvement. Optimal FIB-4 and DD cutoff points to predict mortality were established to maximize sensitivity and specificity. A sequential diagnostic strategy using both markers was subsequently evaluated.

Results: Among 518 patients (61±16 years, 64% men), the in-hospital mortality rate was 18%. FIB-4 outperformed DD in predicting mortality (AUROC 0.76 vs. 0.65, $p=0.003$) and was chosen as the first step in sequential analysis. Mortality was higher in patients with $FIB-4 \geq 1.76$ vs. $FIB-4 < 1.76$ (26% vs. 5%, $p<0.001$) and $DD \geq 2000$ ng/mL vs. $DD < 2000$ ng/mL (38% vs. 16%, $p<0.001$). Using FIB-4 as a screening test (cutoff = 1.76, 90% sensitivity) followed by DD (cutoff = 2000 ng/mL; 90% specificity) identified a subgroup with higher mortality when compared to FIB-4 alone (48% vs. 26%, $p<0.001$), missing the identification of only 2% of deaths.

Conclusion: Sequential use of FIB-4 and DD represents a comprehensive strategy to identify high-risk COVID-19 patients at hospital admission, potentially minimizing unnecessary DD tests in those deemed low-risk by FIB-4.

Keywords: COVID-19; D-dimer; FIB-4 score; mortality; outcome; prognostic marker.

List of Abbreviations:

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; AUROC, area under the ROC curve; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; COVID-19, Coronavirus disease 2019; CT, computed tomography; DD, D-dimer; DM, diabetes mellitus; FIB-4, fibrosis-4 score; HD, hemodialysis; ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; RT-PCR, real-time reverse transcription polymerase chain reaction; SAH, systemic arterial hypertension; SARS- CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

1. Introduction

Noninvasive tests based on routine biochemical and clinical parameters are valuable tools for assessing risk stratification in different scenarios. The Fibrosis-4 Score (FIB-4), a fibrosis score validated for various liver disease etiologies, has also been linked to extrahepatic clinical outcomes in liver disease patients and several non-liver-related conditions such as intracerebral hemorrhage and atrial fibrillation (1-5). Recent evidence indicates that FIB-4 has prognostic value, predicting adverse outcomes in patients with steatotic liver disease and also in Coronavirus disease (COVID-19), independent of the presence of liver disease (6-12). The elevation of FIB-4 has been associated with increased disease severity, a greater need for ventilatory support, and higher 30-day mortality in SARS- CoV-2 infection (12).

On the other hand, since the beginning of the pandemic, COVID-related mortality has been widely associated with hypercoagulability and an increased risk of venous thromboembolism events. Therefore, coagulation biomarkers such as D-dimer (DD) have been linked to disease severity and mortality, and are being used in patient triage, therapeutic strategies, and prognosis assessment (14). Several studies have shown that elevated DD at hospital admission can predict severe and fatal outcomes in COVID-19 patients, with moderate sensitivity and specificity (14, 15).

The FIB-4 is an accessible tool since it uses variables that are low-cost and easily available in the emergency room, characteristics appropriate for a screening test upon hospital admission. Instead, the DD is a more expensive marker, not always available in emergency services. Precise cutoff points of these markers remain undefined, and their combined use has not been evaluated (11, 13). Therefore, based on the characteristics of the tests, the objective of this study was to analyze the performance of FIB-4 and DD, both individually and sequentially, in predicting outcomes in hospitalized COVID-19 patients.

2. Methods**2.1 Study Design and Population**

This was an observational longitudinal study including adult all patients diagnosed with

COVID-19 and admitted to a private tertiary hospital in Rio de Janeiro, Brazil, from March to December 2020. Patients with confirmed SARS-CoV-2 infection, presenting laboratory tests (DD and variables that allow the calculation of FIB-4), and chest computed tomography (CT) imaging at hospital admission were included in this study. Patients hospitalized for other reasons who acquired the infection during their stay were excluded from study.

2.2 Data Collection and Follow-up

The presence of SARS-CoV-2 infection was verified through the detection of viral RNA using the real-time reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) method. This was performed on nasopharyngeal and oropharyngeal swabs, specifically targeting the N gene and RdRP gene regions of the coronavirus genome (Allplex™ assay, Seegene, Seoul, South Korea). The patients' clinical, demographic, and laboratory data were collected at the first day of hospitalization. The patients were followed during hospitalization, and information regarding their clinical course was recorded throughout their stay until discharge or death. This database was retrospectively analyzed. The clinical variables analyzed were sex, age and comorbidities (including systemic arterial hypertension [SAH], diabetes mellitus [DM], chronic obstructive pulmonary disease [COPD], heart disease, chronic kidney failure, and obesity). Primary outcome was in-hospital mortality, and secondary outcomes included hospital stay length, ICU admission and duration, need for hemodialysis, ventilatory support, and extent of lung involvement. The laboratory data assessed at admission were as follows: DD, quantified by immunoturbidimetric method, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), evaluated by use of a colorimetric coupled enzyme assay; platelet count, determined by use of flow cytometry and impedance. FIB-4 was calculated using the following formula: $\text{age} \times \text{AST} / \text{platelet} \times \sqrt{\text{ALT}}$ (16).

The degree of lung involvement was evaluated using CT scans conducted upon admission. The CT reports followed a standardized format based on the Radiological Society of North America's expert consensus guidelines for reporting chest CT findings associated with COVID-19 (17). The CT scans were reviewed by a single radiologist, who was blinded to the clinical data. The findings were categorized as less than 50% or greater than or equal to 50% of lung involvement.

2.3 Statistical Analysis

Continuous variables were reported as mean, while discrete variables were present as

absolute (n) and relative frequency (%). Comparisons between independent groups were evaluated using the Mann-Whitney and Chi-square tests for quantitative and qualitative comparisons, respectively. The analysis was performed using SPSS version 29.0.2.0 (20), a product of IBM Corporation. The performance of FIB-4 and DD in predicting mortality was assessed using the area under the ROC curve (AUROC). ROC curve comparisons were performed using the DeLong *et al.* test, implemented in the MedCalc program, version 22.009 (2023, Windows). Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) were calculated. The significance level was set at $p \leq 0.05$ for two-tailed tests.

The relationship between FIB-4 and DD levels with primary and secondary outcomes was analyzed. Their performance in predicting hospital mortality was compared through ROC curve analysis. Optimal cutoff points for FIB-4 and DD were established, aiming to maximize sensitivity and specificity. To better identify a subgroup of patients with more severe disease and optimize resource allocation, we evaluated the combined use of FIB-4 and DD. The test with the highest performance in the ROC curve analysis was selected as the initial approach, considering a high-sensitivity cutoff point defined as 90%, suitable for an initial test. The second test was then analyzed to identify a high-specificity cutoff point, also set as 90%, for use in a subsequent step. Finally, we assessed the combined performance of FIB-4 and DD in predicting in-hospital mortality.

3. Results

Among the 610 patients assessed, 524 hospitalized with a diagnosis of COVID-19 who had available laboratory tests and chest CT scans were included, as shown in figure 1. Eighty-six patients were excluded due to missing DD measurement and/or data required for calculating FIB-4 score and/or a CT scan at hospital admission. Additionally, six patients hospitalized for other reasons who were diagnosed with COVID-19 during their stay were excluded. In total, data from 518 patients were analyzed in the study.

3.1 Demographical and clinical characteristics of the patients included

The demographical and clinical findings are described in Table 1, showing a predominance of men and a high average age.

The global in-hospital mortality rate was 18%. Regarding clinical course, 69% of the patients were admitted to the ICU, 21% required MV, and 15% needed HD during their

hospitalization.

3.2 FIB-4 score and D-dimer

With the objective of comparing the two tests, the ROC curves for predicting in-hospital mortality were analyzed. FIB-4 demonstrated superior performance compared to DD (0.76 vs. 0.65; $p=0.003$), as shown in Figure 2, and was selected as the first step in the sequential analysis.

In order to achieve a sensitivity of 90% in predicting in-hospital mortality, the cutoff point for FIB-4 was set at 1.76, producing a specificity of 43%, a PPV of 26%, and a NPV of 95%. For the sequential test, DD was used. To establish a specificity of 90%, the cutoff point was set at 2000 ng/mL, producing a sensitivity of 25%, a PPV of 38%, and a NPV of 84%.

Table 2 shows the relationship between FIB-4 and DD, respectively, with primary and secondary outcomes. FIB-4 at a cutoff point of 1.76 distinguished groups with higher mortality rates (26% vs. 5%, $p<0.001$), as did DD at a cutoff point of 2000ng/mL (38% vs. 16%, $p<0.001$). Regarding secondary outcomes, elevated levels of FIB-4 were associated with a adverse prognosis, including a greater need for intensive support, MV, HD, and more extensive pulmonary involvement. Similarly, DD values $\geq 2,000$ ng/mL were correlated with higher ICU admission, and the need for MV and HD, compared to those with lower DD levels.

In the combined analysis, as shown in Table 3, the subgroup of patients with both elevated FIB-4 and DD levels had a mortality approximately twice as high as that identified by elevation of FIB-4 alone (HR, 1.974 [95% IC, 1.208-3.227]).

4. Discussion

This study, involving a large cohort of hospitalized COVID-19 patients, proposed a new highly sensitive FIB-4 cutoff point of 1.76 as an initial tool for screening severe cases upon hospital admission. A FIB-4 score ≥ 1.76 was strongly associated with a worse COVID-19 prognosis, indicating increased requirements for ICU support, hemodialysis, mechanical ventilation, greater lung involvement, and higher overall mortality risk. Furthermore, in our analysis of DD and its relationship with outcomes, patients with DD levels ≥ 2000 ng/mL exhibited higher mortality rates, increased ICU admission, and greater need for hemodialysis and mechanical ventilation compared to those with DD < 2000 ng/mL. The cutoff point of 1.76 was selected for its high sensitivity, as indicated by the ROC curve, making it suitable for screening purposes. The sequential approach of combining FIB-4 with DD revealed that high DD levels among patients with FIB-4 ≥ 1.76 effectively identified individuals with higher mortality rates, approximately twice as high as those identified by elevated FIB-4 alone. This

sequential combination, analyzed for the first time in the literature, represents a comprehensive strategy to better identify high-risk COVID-19 patients upon hospital admission, potentially minimizing unnecessary DD testing in patients initially classified by FIB-4 as low-risk for adverse outcomes.

Since the beginning of the pandemic, many studies have assessed risk factors for severe outcomes in COVID-19 with the aim of better allocating resources and defining levels of support. Early identification of patients at risk for disease progression is a major concern among clinicians, for developing management strategies to prevent mortality. Several researchers have focused on DD, reporting its significant increase in severe cases and non-survivors compared to non-severe patients and survivors (1). DD have emerged as useful marker in risk assessment, helping to identify COVID-19 patients at higher risk of complications (14, 15, 18). A meta-analysis involving 100 studies demonstrated the relationship between elevated DD levels and disease severity, combined endpoints, and mortality outcomes (1). Several other studies have also linked elevated DD levels with increased severity and adverse outcomes in COVID-19 (15, 19-21). Another meta-analysis, conducted by Zhan et al., included 29 studies and evaluated the performance of DD in assessing severity, mortality, and the presence of thromboembolic events. The results demonstrated high sensitivity (77%, 75%, and 90%, respectively) and specificity (71%, 83%, and 60%, respectively) for these endpoints (14).

Different cutoff points for DD have been proposed, highlighting its predictive value and correlation with disease severity (15, 21). These variations arise from differences in study populations, methodologies, and clinical settings. A study conducted by Zhou F et al. in 2020, analyzing a cohort of 191 patients, documented through logistic regression that older age, elevated SOFA scores, and DD greater than 1000 ng/mL at admission were associated with an 18-fold higher mortality risk compared to those with lower DD levels (15). In contrast, Yao et al. retrospectively analyzed DD upon admission and identified that a cutoff value > 2000 ng/mL predicted in-hospital mortality with a sensitivity of 88.2% and specificity of 71.3% (21). A Chinese study involving 1114 patients evaluated the performance of DD before discharge or death in predicting mortality, instead of the first test at admission, using a cutoff value of 2025 ng/mL, and found an AUROC of 0.909 (1). In our study, we used a cutoff point of 2000 ng/mL, which showed high specificity in the ROC curve analysis. This makes it suitable for use as a second-step test, and it correlated well with the primary outcome and most of the secondary outcomes. Disadvantages related to the use of DD as a prognostic tool include its unavailability in some emergency services, high cost, and low specificity, which can be influenced by factors such as age, pregnancy, neoplasia, and inflammation, among others (23, 24).

On the other hand, the FIB-4 score is a non-invasive and simple tool with established performance in assessing liver fibrosis. Recent publications have demonstrated its relationship with COVID-19 prognosis, independent of liver disease (11, 25, 26). FIB-4 is not only a marker of liver fibrosis but is also associated with coagulation disorders, systemic inflammation, and oxidative stress due to the use of variables such as age, platelets, ALT, and AST in its formula (3, 13, 27-29). Some studies suggest that the value of FIB-4 lies in combining these variables to account for the multifactorial clinical manifestations of COVID-19, making the FIB-4 score a better predictor of prognosis than any component alone (13, 30, 31).

There is still no consensus on the ideal cutoff point for FIB-4 in the assessment of patients with COVID-19. Numerous studies assessing the performance of FIB-4 in the prognostic evaluation of COVID-19 patients have extrapolated findings from studies on steatotic liver disease and used cutoff points ranging from 2.67 to 4.95, with the majority adopting 2.67 as the cutoff point (1, 11, 13, 32-36). In the study by Ibáñez-Samaniego et al., $\text{FIB-4} \geq 2.67$ was associated with a higher percentage of mechanical ventilation and was considered an independent risk factor (1). Similarly, in the study by Bucci et al., $\text{FIB-4} > 3.25$ was associated with increased mortality, and the ROC analysis for mortality showed that FIB-4 had a higher predictive value than AST ($p = 0.0018$) and ALT ($p < 0.0001$) (32). Our study proposed the use of a different cutoff point for FIB-4. The cutoff point of 1.76 was chosen based on the ROC curve analysis due to its high sensitivity, making it ideal for use as the first step in a sequential approach. It was successful in identifying high-risk COVID-19 patients at hospital admission.

Our study confirms the role of FIB-4 and DD in predicting outcomes in hospitalized COVID-19 patients using a new, more sensitive FIB-4 cutoff point. Additionally, it highlights the effectiveness of sequentially analyzing FIB-4 and DD to identify patients at higher risk of in-hospital mortality. This strategy, which prioritizes assessing DD only in patients with elevated FIB-4, offers an efficient and cost-effective method for identifying those at greater risk. By adopting this approach, we would save 191 DD tests from those with low FIB-4 and a lower probability of death, which could be especially valuable in developing countries with limited financial resources. This approach carries a risk of misidentifying only 9 deaths in this group, representing 4.7% of the low FIB-4 patients and 1.7% of the global population. Additionally, assessing DD in the low-risk group ($\text{FIB-4} < 1.76$) did not significantly improve the identification of patients at risk of death, as only 2 patients who died in this group had $\text{DD} > 2000 \text{ ng/mL}$.

Identifying predictors of severe outcomes is crucial, even after vaccination. While it significantly reduces the risk of severe COVID-19, breakthrough infections can still occur,

particularly in high-risk groups such as the elderly, immunosuppressed individuals, or those with multiple comorbidities (37). Recognizing predictors of severe outcomes can help better target interventions like booster doses and early treatment options (37). Continuous monitoring and research into predictors of severe COVID-19 are essential for updating guidelines and improving patient outcomes as the virus evolves and new variants emerge (37).

Some limitations can be pointed out as the inclusion of a single center, which may limit the generalizability of our findings, and the retrospective design, which prevents us from incorporating new or additional variables that could have provided further insights during the follow-up period. The lack of information regarding alcohol consumption may also represent a limitation, as alcoholic patients could present baseline elevations in aminotransferases. And finally, it should be mentioned that our findings were based on a hospitalized COVID-19 population, and their use in outpatient settings need to be validated. Further multi-center studies are needed to validate and extend our findings, ensuring that they are applicable across diverse clinical settings and populations.

5. Conclusions

This study proposed a new highly sensitive FIB-4 cutoff point as an initial tool for COVID-19 risk assessment at hospital admission and demonstrated that the sequential combination of FIB-4 and DD represents a comprehensive strategy for identifying patients at higher risk for poor outcomes. This approach allows for optimized use of DD, potentially reducing unnecessary testing in patients initially classified by FIB-4 as low-risk for poor outcomes, thus representing a cost-effective prognostic assessment strategy.

Author Contributions:

Fernanda Manhães Pozzobon: analysis and interpretation of data; drafting and critical revision of the manuscript. **Ronir Raggio Luiz:** statistical analysis. **Júlia Gomes Parente:** analysis and report of computed tomography scans. **Táisa Melo Guarilha:** analysis and report of computed tomography scans. **Maria Paula Raymundo Cunha Fontes:** analysis and report of computed tomography scans. **Maria Chiara Chindamo:** study concept and design; study supervision; analysis and interpretation of data; critical revision of the manuscript. **Renata de Mello Perez:** study concept and design; study supervision; analysis and interpretation of data; critical revision of the manuscript.

Funding Statement

This research received no external funding.

Conflict of Interest Disclosure Statement

Authors declare no conflict of interest for this article.

Ethics Statements

Certificate of Presentation and Ethical Appraisal number 68657023.3.0000.5249. Written informed consent was waived due to its observational design and de-identified data collection to preserve the privacy of research participants.

6. References

1. Ibáñez-Samaniego L, Bighelli F, Usón C, Caravaca C, Fernandez Carrillo C, Romero M, et al. Elevation of liver fibrosis index FIB-4 is associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19. *The Journal of infectious diseases*. 2020;222(5):726-33.
2. Kim BK, Kim DY, Park JY, Ahn SH, Chon CY, Kim JK, et al. Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. *Liver International*. 2010;30(4):546-53.
3. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(1):1317-25.
4. Parikh NS, Kamel H, Navi BB, Iadecola C, Merkler AE, Jesudian A, et al. Liver fibrosis indices and outcomes after primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2020;51(1):830-7.
5. Saito Y, Okumura Y, Nagashima K, Fukamachi D, Yokoyama K, Matsumoto N, et al. Impact of the fibrosis-4 index on risk stratification of cardiovascular events and mortality in patients with atrial fibrillation: findings from a Japanese multicenter registry. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(1):584.
6. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Barrera F, et al. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(4):782-9. e4.
7. Kim D, Kim RW, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*. 2013;57(4):1357- 65.
8. Önnérhag K, Hartman H, Nilsson PM, Lindgren S. Non-invasive fibrosis scoring systems can predict future metabolic complications and overall mortality in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2019;54(1):328-34.
9. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, Stål P, Hultcrantz R, Kechagias S. Accuracy of noninvasive scoring systems in assessing risk of death and liver-related endpoints in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2019;17(1):1148-56. e4.
10. Vieira Barbosa J, Milligan S, Frick A, Broestl J, Younossi Z, Afdhal NH, et al. Fibrosis-4 index as an independent predictor of mortality and liver-related outcomes in NAFLD. *Hepatology Communications*. 2022;6(4):765-79.
11. Pranata R, Yonas E, Huang I, Lim MA, Nasution SA, Kuswardhani RAT. Fibrosis-4 index and mortality in coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2021;33(1S):e368-e74.
12. Sterling RK, Oakes T, Gal TS, Stevens MP, Dewit M, Sanyal AJ. The fibrosis-4 index is associated with need for mechanical ventilation and 30-day mortality in patients admitted with coronavirus disease 2019. *The Journal of infectious diseases*. 2020;222(11):1794-7.
13. Ao G, Li A, Li J, Du X, Wang Y, Tran C, et al. The association between the Fibrosis-4 index and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2022;52(5):781-7.
14. Zhan H, Chen H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li H, et al. Diagnostic value of D-dimer in COVID-19: a meta-analysis and meta-regression. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27:10760296211010976.
15. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
16. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1), 32-36.
17. Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America expert consensus document on reporting chest CT findings related to COVID-19: endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic*

Imaging. 2020;2(1):e200152.

18. Varikasuvu SR, Varshney S, Dutt N, Munikumar M, Asfahan S, Kulkarni PP, et al. D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 100 studies. *Scientific Reports*. 2021;11(1):21888.
19. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*. 2020;395(10223):507-13.
20. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(1):1708-20.
21. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Journal of intensive care*. 2020;8:1-11.
22. He X, Yao F, Chen J, Wang Y, Fang X, Lin X, et al. The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients. *Scientific reports*. 2021;11(1):1830.
23. Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *American journal of hematology*. 2019;94(1):833-9.
24. Schouten HJ, Geersing G, Koek H, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cutoff values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2013;346.
25. Crisan D, Avram L, Grapa C, Dragan A, Radulescu D, Crisan S, et al. Liver injury and elevated FIB-4 define a high-risk group in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;11(1):153.
26. Zhang J, Liu F, Song T, Li Z, Xia P, Tang X, et al. Liver fibrosis scores and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:829423.
27. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virologica Sinica*. 2020;35(1):266-71.
28. Li J, Fan J-G. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2020;8(1):13.
29. McPherson S, Hardy T, Dufour J-F, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*. 2017;112(5):740-51.
30. Bloom PP, Meyerowitz EA, Reinus Z, Daidone M, Gustafson J, Kim AY, et al. Liver biochemistries in hospitalized patients with COVID-19. *Hepatology*. 2021;73(1):890-900.
31. Jiang SQ, Huang QF, Xie WM, Lv C, Quan XQ. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. *British journal of haematology*. 2020;190(1).
32. Bucci T, Galardo G, Gandini O, Vicario T, Paganelli C, Cerretti S, et al. Fibrosis-4 (FIB-4) Index and mortality in COVID-19 patients admitted to the emergency department. *Internal and Emergency Medicine*. 2022;17(1):1777-84.
33. Chalasani N, Abdelmalek MF, Loomba R, Kowdley KV, McCullough AJ, Dasarathy S, et al. Relationship between three commonly used non-invasive fibrosis biomarkers and improvement in fibrosis stage in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver International*. 2019;39(5):924-32.
34. Sebastiani G, Alshaalan R, Wong P, Rubino M, Salman A, Metrakos P, et al. Prognostic value of non-invasive fibrosis and steatosis tools, hepatic venous pressure gradient (HVPG) and histology in nonalcoholic steatohepatitis. *PloS one*. 2015;10(1):e0128774.
35. Siddiqui MS, Yamada G, Vuppalandhi R, Van Natta M, Loomba R, Guy C, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive fibrosis models to detect change in fibrosis stage. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2019;17(9):1877-85. e5.
36. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Friedman SL, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, Lazo-del Vallin S, et al. Serum biomarkers can predict a change in liver fibrosis 1 year after lifestyle intervention for biopsy-proven NASH. *Liver International*. 2017;37(12):1887-96.
37. Bell T. COVID-19 in the critically ill patient. *Infectious Disease Clinics*. 2022;36(2), 365-377.

TABLES:

Table 1. Demographical and clinical characteristics of the patients (n=518)	
Male sex, %	332 (64)
Age, years	61 ±16
Older than 60 years, %	273 (53)
Presence of two or more comorbidities, %	357 (69)
SAH [†] , %	269 (52)
Obesity, %	207 (40)
DM [‡] , %	166 (32)
Heart disease, %	73 (14)
Kidney failure, %	31 (6)
COPD [§] , %	21 (4)
Abbreviations: [†] SAH, systemic arterial hypertension; [‡] DM, diabetes mellitus; [§] COPD, chronic obstructive pulmonary disease.	

Table 2. Comparison of primary and secondary outcomes of patients with low and high FIB-4* and DD†

	Total (n=518)	FIB-4 < 1.76 (n=191)	FIB-4 ≥ 1.76 (n=327)	p-value	DD<2000 (n=454)	DD≥2000 (n=64)	p-value
Mortality (n, %)	95 (18%)	9 (5%)	86 (26%)	<0.001	71 (16%)	24 (38%)	<0.001
Hospital length of stay (days)	14 ± 17	9 ± 12	16 ± 19	<0.001	13 ± 17	16 ± 16	0.160
ICU‡ admission (n, %)	358 (69%)	120 (63%)	238 (73%)	0.018	301 (66%)	57 (89%)	0.018
ICU length of stay (days)	12 ± 15	8 ± 9	14 ± 17	<0.001	12 ± 16	10 ± 10	0.311
Hemodialysis (n, %)	76 (15%)	7 (4%)	69 (21%)	<0.001	57 (13%)	19 (30%)	<0.001
Mechanical ventilation (n, %)	106 (21%)	17 (9%)	89 (27%)	<0.001	81 (18%)	25 (39%)	<0.001
Lung involvement on chest CT§ ≥ 50%	67 (13%)	11 (6%)	56 (17%)	<0.001	45 (12%)	9 (20%)	0.117

Abbreviations: §CT, computed tomography; †DD, D-dimer; *FIB-4, fibrosis-4 score; ‡ICU, intensive care unit.

Table 3. Hospital mortality rates according to FIB-4 [†] and DD [‡] levels				
		Discharge (n=423)	Death (n=95)	<i>p-value</i>
FIB-4 < 1.76	DD < 2000 (n=173)	166 (96%)	7 (4%)	0.203
	DD ≥ 2000 (n=18)	16 (89%)	2 (11%)	
	Total = 191	182 (95%)	9 (5%)	
FIB-4 ≥ 1.76	DD < 2000 (n=281)	217 (77%)	64 (23%)	<0.001
	DD ≥ 2000 (n=46)	24 (52%)	22 (48%)	
	Total = 327	241 (73%)	86 (26%)	
Total (n=518)		423	95	<0.001

Abbreviations: [†]FIB-4, fibrosis-4 score; [‡]DD, D-dimer.

FIGURE LEGEND:

Figure 1. Flowchart of patients included in the study.

Figure 2. Analyze of the performance of FIB-4 and DD in predicting in-hospital mortality through ROC curve analysis.

Figure 1.

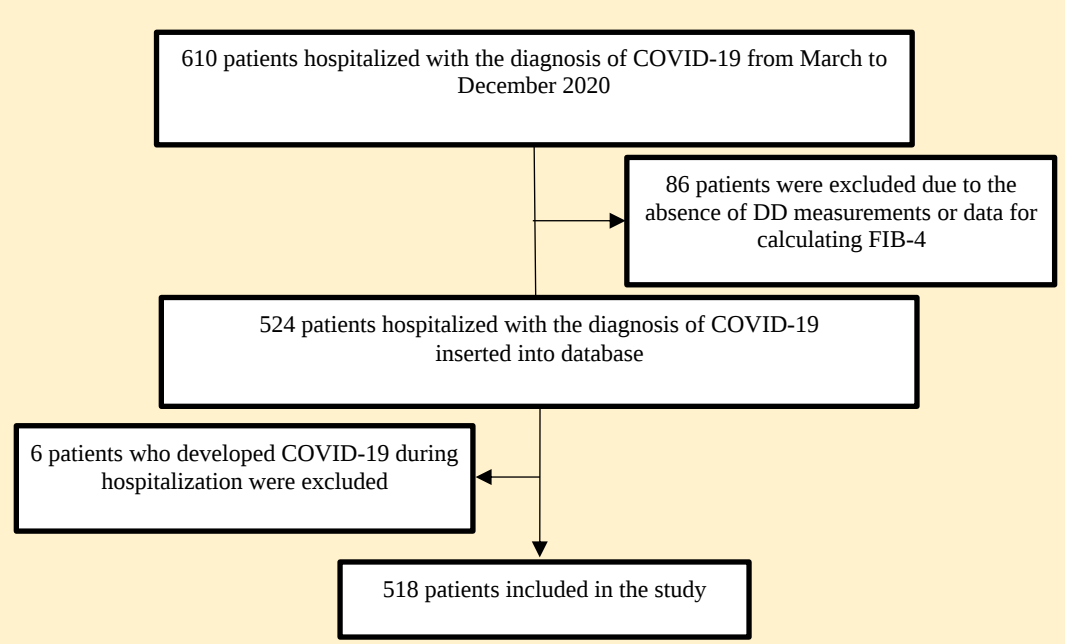


Figure 1. Flowchart of patients included in the study. DD, d-dimer; FIB-4, fibrosis-4 score

Figure 2.

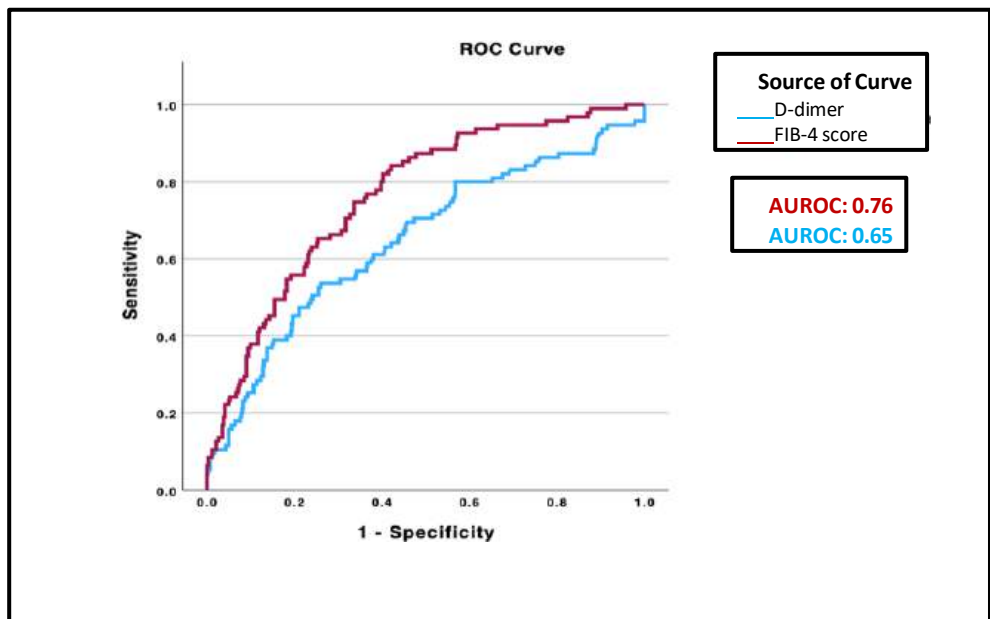


Figure 2. Analyze of the performance of FIB-4 and DD in predicting in-hospital mortality through ROC curve analysis

4. DISCUSSÃO

A presente tese de doutorado realizou uma análise retrospectiva detalhada de uma grande coorte de pacientes hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 em um único hospital privado do Rio de Janeiro. O objetivo foi avaliar o impacto da SLD e da elevação de marcadores não invasivos, como o FIB-4 e o DD, no curso clínico e no prognóstico da COVID-19, possibilitando uma abordagem terapêutica diferenciada, com alocação racional de recursos.

Visando contemplar estes objetivos foram realizados dois estudos. O primeiro, de forma pioneira no Brasil, comparou pacientes com e sem SLD, diagnosticados por tomografia computadorizada, em um contexto de elevada gravidade clínica, e não demonstrou diferença na evolução clínica ou desfecho. O segundo estudo buscou uma estratégia de uso mais racional de marcadores séricos, adequada para utilização em situações de menor disponibilidade de recursos. Aplicando a combinação de dois marcadores isoladamente estabelecidos como úteis na avaliação prognóstica na COVID-19, foi possível estabelecer uma estratégia custo efetiva na seleção de pacientes de maior gravidade.

No início da pandemia da COVID-19, a obesidade foi considerada fator de risco significativo para um curso clínico desfavorável, resultando em maior vigilância clínica e internação precoce de pacientes obesos (GAO; ZHENG; WANG; SUN *et al.*, 2020; SINGH; BILAL; PAKHCHANIAN; RAIKER *et al.*, 2020; SOEROTO; SOETEDJO; PURWIGA; SANTOSO *et al.*, 2020). A desregulação da resposta imune nas infecções respiratórias e o impacto na função ventilatória foram associados a maior morbimortalidade (SINGH; BILAL; PAKHCHANIAN; RAIKER *et al.*, 2020; SOEROTO; SOETEDJO; PURWIGA; SANTOSO *et al.*, 2020). No entanto, alguns estudos subsequentes sugeriram um possível efeito paradoxal da obesidade, indicando que pacientes com obesidade moderada poderiam ter menor risco de mortalidade, enquanto os efeitos negativos seriam marcantes em pacientes com obesidade grau 3 (IMC > 40 kg/m²) (DANA; BANNAY; BOURST; ZIEGLER *et al.*, 2021; KIM, 2022).

Considerando a relação significativa entre obesidade, síndrome metabólica e SLD, e os resultados controversos sobre como essas condições clínicas influenciam o curso da infecção pelo SARS-CoV-2, estudos subsequentes buscaram definir o impacto do SLD no desfecho da COVID-19, com resultados conflitantes (CHEN; HAWA; BERINSTEIN; REDDY *et al.*, 2021; DIETRICH; GEIER; MERLE, 2023; GAO; ZHENG; YAN; SUN *et al.*, 2021; HAYAT; ASHFAQ; JOHNSON; FORD *et al.*, 2022; LOPEZ-MENDEZ; AQUINO-MATUS; GALL; PRIETO-NAVA *et al.*, 2021; PARLAK; ÇIVGIN; BEŞLER; KAYIPMAZ, 2021; TARGHER;

MANTOVANI; BYRNE; WANG *et al.*, 2020; TRIPON; BILBAULT; FABACHER; LEFEBVRE *et al.*, 2022; ZHOU; ZHENG; WANG; SUN *et al.*, 2020; ZIAEE; AZARKAR; ZIAEE, 2021).

Um dos maiores desafios no estudo da SLD e na interpretação de seu papel no desfecho da COVID-19 é a heterogeneidade dos métodos diagnósticos. Vários estudos aplicaram escores não invasivos, como o HSI, DSI e FIB-4, que incluem os níveis de aminotransferases no seu cálculo, potencialmente superestimando a prevalência ou a gravidade da SLD, devido à injúria hepática que pode ocorrer na COVID-19 (CHANG; JEON; SONG; KIM, 2022; CHEN; HAWA; BERINSTEIN; REDDY *et al.*, 2021; FORLANO; MULLISH; MUKHERJEE; NATHWANI *et al.*, 2020; JI; QIN; XU; ZHANG *et al.*, 2020; LOPEZ-MENDEZ; AQUINO-MATUS; GALL; PRIETO-NAVA *et al.*, 2021; MOCTEZUMA-VELAZQUEZ; MIRANDA-ZAZUETA; ORTIZ-BRIZUELA; GARAY-MORA *et al.*, 2022; MUSHTAQ; KHAN; IQBAL; ALSOUB *et al.*, 2021). Estudo mexicano de Velásquez *et al.*, por exemplo, utilizou o HSI como método diagnóstico e encontrou uma prevalência de SLD de 76%, maior do que o relatado na população mexicana (MOCTEZUMA-VELAZQUEZ; MIRANDA-ZAZUETA; ORTIZ-BRIZUELA; GARAY-MORA *et al.*, 2022). Ademais, estudos anteriores (GUAN; NI; HU; LIANG *et al.*, 2020; LEI; LIU; ZHOU; QIN *et al.*, 2020; MANTOVANI; BEATRICE; DALBENI, 2020), incluindo estudo do nosso grupo (POZZOBON; PERAZZO; BOZZA; RODRIGUES *et al.*, 2021), mostraram que a injúria hepática e, conseqüentemente, a elevação das aminotransferases podem ser marcadores de gravidade da COVID-19. Portanto, o uso de escores diagnósticos para SLD que incluem os níveis de aminotransferases em suas fórmulas de cálculo poderia identificar equivocadamente casos mais graves de COVID-19 como casos de SLD. Todas as questões mencionadas dificultam a interpretação dos resultados e salientam a necessidade de análises mais aprofundadas e precisas que possibilitem esclarecer a relação entre SLD e COVID-19.

No primeiro estudo foi realizada uma avaliação detalhada de SLD com cálculo do coeficiente de atenuação por TC em quatro pontos distintos do parênquima hepático, aferido por um único radiologista, reduzindo as variabilidades interobservador e intraparenquimatosa. A TC representa um método bem estabelecido e mais confiável do que os marcadores séricos, oferecendo maior sensibilidade e especificidade em comparação à US para o diagnóstico de SLD (BOHTE; VAN WERVEN; BIPAT; STOKER, 2011; MEDEIROS; BARBISAN; CRUZ; DE ARAÚJO *et al.*, 2020). Além disso, a TC é mais acessível no contexto de isolamento respiratório imposto pela COVID-19.

Foi identificada a presença de SLD em 30% dos pacientes, semelhante à prevalência latino-americana (OLIVEIRA; SANTOS; MACHADO; MALTA *et al.*, 2020; YOUNOSS; TACKE; ARRESE; SHARMA *et al.*, 2019). Pacientes com SLD apresentaram maior percentual de injúria hepática, evidenciada por níveis mais elevados de AST na admissão hospitalar e durante a hospitalização, em comparação com pacientes sem SLD. Esses dados estão de acordo com os relatados por Huang *et al.* em estudo chinês de 2020 envolvendo 19 hospitais (HUANG; ZHU; WANG; XUE *et al.*, 2020). Além disso, foi observada uma maior frequência de admissão em UTI no grupo com SLD, o que deve ser analisado com cuidado, pois pode refletir questões relacionadas ao gerenciamento de leitos ou à necessidade de isolamento respiratório, e não apenas à gravidade da doença. Além disso, a maior frequência de admissão em UTI pode refletir uma maior preocupação da equipe médica com um possível curso clínico desfavorável, visto que este grupo apresentava maior percentual de obesos.

Em relação ao desfecho, a mortalidade intra-hospitalar geral no presente estudo foi de 19%, semelhante ao observado em algumas publicações (CHEN; HAWA; BERINSTEIN; REDDY *et al.*, 2021; GRASSELLI; ZANGRILLO; ZANELLA; ANTONELLI *et al.*, 2020; GUPTA; HAYEK; WANG; CHAN *et al.*, 2020; WANG; HU; HU; ZHU *et al.*, 2020; YANG; YU; XU; SHU *et al.*, 2020). No entanto, um estudo multicêntrico brasileiro com expressiva casuística de pacientes de centros terciários públicos encontrou mortalidade mais elevada (27%) (PERAZZO; CARDOSO; RIBEIRO; MOREIRA *et al.*, 2022). Outro estudo brasileiro (PORTELA; MARTINS; LIMA; DE ANDRADE; DE AGUIAR PEREIRA, 2023), realizado entre 2020 e 2022 em instituições públicas, privadas e filantrópicas de todas as regiões do país, mostrou uma taxa de mortalidade intra-hospitalar por COVID-19 de 32%, superior à do estudo atual. É importante ressaltar que, apesar da gravidade clínica dos pacientes, com uma taxa significativa de admissões em UTI, dos quais 20% com necessidade de VM e 15% de hemodiálise, nossa amostra consistiu exclusivamente por casos de um hospital privado da Região Sudeste do Brasil. Hospitais privados tendem a dispor de melhores estruturas hospitalares e de UTI em comparação com hospitais públicos e de outras regiões do país, o que pode explicar a menor mortalidade observada no presente estudo em comparação aos estudos de Portela *et al* e Perazzo *et al* (PORTELA; MARTINS; LIMA; DE ANDRADE; DE AGUIAR PEREIRA, 2023).

Poucos estudos investigaram o impacto do SLD na COVID-19 usando a TC para o seu diagnóstico através do cálculo do coeficiente de atenuação (GAO; ZHENG; YAN; SUN *et al.*, 2021; MAHAMID; NSEIR; KHOURY; MAHAMID *et al.*, 2021; NATH; KUMAR;

MALLICK; DAS *et al.*, 2022; PARLAK; ÇIVGIN; BEŞLER; KAYIPMAZ, 2021; TARGHER; MANTOVANI; BYRNE; WANG *et al.*, 2020; ZHOU; ZHENG; WANG; SUN *et al.*, 2020; ZIAEE; AZARKAR; ZIAEE, 2021); a maioria deles encontrou associação entre SLD e gravidade da COVID-19, diferindo dos nossos achados. Zhou *et al.* demonstraram correlação entre SLD e gravidade da COVID-19 avaliando pacientes mais jovens que os nossos (ZHOU; ZHENG; WANG; SUN *et al.*, 2020). Parlak *et al.* avaliaram 343 pacientes hospitalizados em um desenho semelhante ao do presente estudo e identificaram que a SLD, diagnosticada através do coeficiente de atenuação, foi um preditor independente de mortalidade e correlacionou-se com pior acometimento pulmonar (PARLAK; ÇIVGIN; BEŞLER; KAYIPMAZ, 2021). De forma semelhante, Targher *et al.* (TARGHER; MANTOVANI; BYRNE; WANG *et al.*, 2020) relataram maior gravidade da COVID-19 no subgrupo de pacientes com SLD e FIB-4 intermediário/alto, embora o uso das aminotransferases no cálculo do FIB-4 pode ter influenciado a análise, já que a injúria hepática pode ser multifatorial no contexto de infecções virais. Gao *et al.* também identificaram associação entre SLD e gravidade da COVID-19 no subgrupo de pacientes com níveis elevados de interleucina-6 (GAO; ZHENG; YAN; SUN *et al.*, 2021). Por último, estudo israelense encontrou associação entre SLD e gravidade da COVID-19; todavia, a metodologia empregada não foi homogênea, com uso da TC em 59% dos pacientes e documentação médica relatando a presença de SLD em 41% dos casos (MAHAMID; NSEIR; KHOURY; MAHAMID *et al.*, 2021).

Em consonância com nossos achados, um estudo chinês comparou 587 pacientes hospitalizados por COVID-19 com 587 controles que realizaram TC antes da pandemia, encontrando maior tempo de internação e gravidade de acometimento pulmonar em pacientes com SLD, sem associação significativa com mortalidade intra-hospitalar (ZIAEE; AZARKAR; ZIAEE, 2021). Finalmente, estudo de Nath *et al.* também apresentou resultados semelhantes aos nossos e não demonstrou associação entre SLD e piores desfechos (NATH; KUMAR; MALLICK; DAS *et al.*, 2022). Cabe ressaltar que este estudo avaliou uma população hospitalizada de menor mortalidade, sugerindo menor gravidade clínica em comparação ao presente atual.

Portanto, os estudos que utilizaram a CT para o diagnóstico de SLD na COVID-19 apresentaram metodologia heterogênea ou avaliaram populações com baixa prevalência de SLD e/ou menor gravidade clínica (GAO; ZHENG; YAN; SUN *et al.*, 2021; MAHAMID; NSEIR; KHOURY; MAHAMID *et al.*, 2021; NATH; KUMAR; MALLICK; DAS *et al.*, 2022; PARLAK; ÇIVGIN; BEŞLER; KAYIPMAZ, 2021; TARGHER; MANTOVANI; BYRNE;

WANG *et al.*, 2020; ZHOU; ZHENG; WANG; SUN *et al.*, 2020; ZIAEE; AZARKAR; ZIAEE, 2021). O presente estudo foi pioneiro no Brasil, avaliando uma grande coorte de pacientes com elevada gravidade e SLD diagnosticada por TC. Não foi identificada associação entre a SLD e a gravidade clínica da COVID-19. O curso clínico da infecção nos grupos com e sem SLD foi semelhante em relação ao tempo total de internação hospitalar e em UTI, necessidade de VM e HD, bem como extensão do comprometimento pulmonar. Adicionalmente, não houve associação entre SLD e mortalidade intra-hospitalar nesta amostra.

Visando contemplar o segundo objetivo da tese, o segundo estudo avaliou o papel do FIB-4 e DD como marcadores prognósticos em pacientes hospitalizados por COVID-19. O estudo baseou-se na avaliação dos marcadores de forma isolada e na combinação sequencial deles, com objetivo de selecionar pacientes de maior gravidade.

Os marcadores FIB-4 e DD têm se destacado como ferramentas úteis na avaliação prognóstica de pacientes com COVID-19, buscando identificar fatores de risco para desfechos adversos (AO; LI; LI; DU *et al.*, 2022; BUCCI; GALARDO; GANDINI; VICARIO *et al.*, 2022; CRISAN; AVRAM; GRAPA; DRAGAN *et al.*, 2021; HE; YAO; CHEN; WANG *et al.*, 2021; PRANATA; YONAS; HUANG; LIM *et al.*, 2021; VARIKASUVU; VARSHNEY; DUTT; MUNIKUMAR *et al.*, 2021; YAO; CAO; WANG; SHI *et al.*, 2020; ZHAN; CHEN; LIU; CHENG *et al.*, 2021).

Desde o início da pandemia, a mortalidade na COVID-19 tem sido relacionada à hipercoagulabilidade e ao maior risco de eventos tromboembólicos. Biomarcadores de coagulação, como o DD, foram relacionados a pior prognóstico, sendo utilizados na triagem de pacientes, definição de estratégias terapêuticas e avaliação prognóstica (ZHAN; CHEN; LIU; CHENG *et al.*, 2021). Meta-análise com 100 estudos identificou uma associação entre os níveis de DD e a gravidade da doença, desfechos combinados e mortalidade (VARIKASUVU; VARSHNEY; DUTT; MUNIKUMAR *et al.*, 2021). Outros estudos associaram níveis elevados de DD a maior gravidade e piores desfechos na COVID-19 (HE; YAO; CHEN; WANG *et al.*, 2021; YAO; CAO; WANG; SHI *et al.*, 2020; ZHAN; CHEN; LIU; CHENG *et al.*, 2021; ZHOU; YU; DU; FAN *et al.*, 2020).

Os pontos de corte do DD na avaliação prognóstica da COVID-19 variam entre os estudos, refletindo a falta de consenso sobre o valor ideal para prever desfechos adversos (YAO; CAO; WANG; SHI *et al.*, 2020; ZHOU; YU; DU; FAN *et al.*, 2020). Tang *et al.* observaram que pacientes com COVID-19 e níveis de DD superiores a 500 ng/mL apresentavam um risco aumentado de desenvolver complicações tromboembólicas (TANG; LI;

WANG; SUN, 2020). Da mesma forma, Zhou *et al.* relataram que pacientes com níveis de DD superiores a 1000 ng/mL apresentavam uma taxa de mortalidade significativamente mais alta (ZHOU; YU; DU; FAN *et al.*, 2020). Yao *et al.* também demonstraram que níveis superiores a 2000 ng/mL estavam associados a um risco elevado de óbito, justificando intervenções mais agressivas (YAO; CAO; WANG; SHI *et al.*, 2020).

Outro marcador prognóstico não invasivo, o FIB-4 tem sido apontado por evidências recentes como preditivo de eventos adversos, tanto em pacientes com SLD quanto em pacientes com COVID-19 (ANGULO;BUGIANESI; BJORNSSON; CHARATCHAROENWITTHAYA *et al.*, 2013; HAGSTRÖM; NASR; EKSTEDT; STÅL *et al.*, 2019; KIM; KIM; KIM; THERNEAU, 2013; ÖNNERHAG; HARTMAN; NILSSON; LINDGREN, 2019; PRANATA; YONAS; HUANG; LIM *et al.*, 2021; STERLING; OAKES; GAL; STEVENS *et al.*, 2020; VIEIRA BARBOSA; MILLIGAN; FRICK; BROESTL *et al.*, 2022). O FIB-4 foi associado a maior gravidade da doença, maior necessidade de VM e maior mortalidade em 30 dias em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (STERLING; OAKES; GAL; STEVENS *et al.*, 2020). Ainda não há consenso sobre o ponto de corte ideal para o FIB-4 na avaliação de pacientes com COVID-19 (AO; LI; LI; DU *et al.*, 2022; BUCCI; GALARDO; GANDINI; VICARIO *et al.*, 2022; IBÁÑEZ-SAMANIEGO; BIGHELLI; USÓN; CARAVACA *et al.*, 2020; PRANATA; YONAS; HUANG; LIM *et al.*, 2021). A maioria dos estudos que analisou o desempenho do FIB-4 na avaliação prognóstica de pacientes com COVID-19 extrapolou os achados de estudos sobre SLD e adotou valores que variaram de 2,67 a 4,95, sendo 2,67 o mais comumente utilizado.

O presente estudo investigou o papel do FIB-4 e do DD na predição de mortalidade e ambos se associaram a desfechos adversos. Na análise da AUROC, o FIB-4 demonstrou um desempenho superior ao DD e foi utilizado como o teste inicial para a avaliação na admissão hospitalar. Este estudo também propôs um novo ponto de corte para o FIB-4 – 1,76 – com sensibilidade de 90% na análise da curva ROC. O ponto de corte de 1,76 foi escolhido por representar uma sensibilidade de 90% na análise da curva ROC, com um valor preditivo negativo de 95%, ideal para testes de rastreio. Na análise sequencial, foi utilizado o ponto de corte de 2000 para o DD, com especificidade de 90% na análise da curva ROC.

Na análise individual dos marcadores, níveis elevados de FIB-4 associaram-se a pior prognóstico: maior necessidade de suporte intensivo, VM, HD, maior extensão de comprometimento pulmonar e maior mortalidade. De forma semelhante, valores de DD ≥ 2.000

ng/mL correlacionaram-se com maiores taxas de mortalidade, admissão em UTI, necessidade de VM e HD, em comparação com aqueles com níveis mais baixos de DD.

A abordagem combinada de FIB-4 e DD, realizada pela primeira vez na literatura, revelou que a presença de níveis elevados de DD entre pacientes com $\text{FIB-4} \geq 1,76$ identificou indivíduos com taxas de mortalidade significativamente maiores do que aqueles identificados apenas pelo FIB-4 elevado. Essa combinação representa uma estratégia útil para identificar pacientes de alto risco na admissão hospitalar, minimizando a realização de dosagens desnecessárias de DD em pacientes avaliados pelo FIB-4 como de baixo risco ($\text{FIB-4} < 1,76$). Os pacientes com FIB-4 baixo apresentaram uma mortalidade de apenas 5%. Neste subgrupo, a dosagem de DD contribuiu pouco para a identificação de pacientes de maior risco, uma vez que, entre os 9 pacientes que evoluíram para óbito, apenas 2 apresentavam DD elevado.

As limitações do estudo atual incluem a utilização de uma coorte de um único hospital, o que dificulta a generalização dos resultados, pois os achados podem não ser aplicáveis a outras populações ou contextos. Além disso, o desenho retrospectivo do estudo impõe restrições, como a impossibilidade de adicionar novas variáveis ou controlar possíveis fatores de confusão.

Desta maneira, utilizando a TC, um método com menor variabilidade e maior acurácia no diagnóstico da SLD, o presente estudo não encontrou evidências de relação entre a presença de SLD e pior curso clínico ou desfecho em pacientes hospitalizados por COVID-19. A avaliação dos marcadores não invasivos reafirmou o papel do FIB-4 e do DD na predição de desfechos adversos, propondo um novo ponto de corte de alta sensibilidade para o FIB-4. Além disso, nossos achados indicam que a combinação sequencial do escore FIB-4 e do DD é eficaz na estratificação de risco, oferecendo uma abordagem racional do uso de recursos para identificar pacientes de alto risco.

5. CONCLUSÕES

5.1 A presença de SLD não se associa a desfecho desfavorável em pacientes hospitalizados por COVID-19. O curso clínico dos grupos com e sem SLD é comparável em termos de duração da internação hospitalar e na UTI, necessidade de ventilação mecânica e hemodiálise, bem como de extensão do comprometimento pulmonar.

5.2 A elevação dos marcadores FIB-4 e DD na admissão hospitalar foi associada a piores desfechos em pacientes com COVID-19. A combinação sequencial destes marcadores mostrou-se eficaz na identificação de pacientes com elevada taxa de mortalidade, representando uma abordagem mais racional na estratificação de risco. Esta estratégia evita o uso de DD, um método de custo mais elevado e de disponibilidade variável, em pacientes classificados como de menor risco (baixos valores de FIB-4), proporcionando um manejo mais racional de recursos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ABESO. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. : Abeso São Paulo: 2016.

ANGULO, P.; BUGIANESI, E.; BJORNSSON, E. S.; CHARATCHAROENWITTHAYA, P. *et al.* Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Gastroenterology**, 145, n. 4, p. 782-789. e784, 2013.

AO, G.; LI, A.; LI, J.; DU, X. *et al.* The association between the Fibrosis-4 index and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Clinical & Laboratory Science**, 52, n. 5, p. 781-787, 2022.

BANSAL, M. Cardiovascular disease and COVID-19. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, 14, n. 3, p. 247-250, 2020.

BRASIL, Ministério da Saúde. **COVID-19 no Brasil**. Publicado dia 12/09/2024. Disponível em: www.infoms.saude.gov.br. Acesso em 13 set. 2024.

BOHTE, A. E.; VAN WERVEN, J. R.; BIPAT, S.; STOKER, J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1 H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. **European radiology**, 21, p. 87-97, 2011.

BUCCI, T.; GALARDO, G.; GANDINI, O.; VICARIO, T. *et al.* Fibrosis-4 (FIB-4) Index and mortality in COVID-19 patients admitted to the emergency department. **Internal and Emergency Medicine**, 17, n. 6, p. 1777-1784, 2022.

CHANG, Y.; JEON, J.; SONG, T.-J.; KIM, J. Association between the fatty liver index and the risk of severe complications in COVID-19 patients: A nationwide retrospective cohort study. **BMC Infectious Diseases**, 22, n. 1, p. 384, 2022.

CHEN, V. L.; HAWA, F.; BERINSTEIN, J. A.; REDDY, C. A. *et al.* Hepatic steatosis is associated with increased disease severity and liver injury in coronavirus disease-19. **Digestive diseases and sciences**, 66, p. 3192-3198, 2021.

CHENG, A.; HU, L.; WANG, Y.; HUANG, L. *et al.* Diagnostic performance of initial blood urea nitrogen combined with D-dimer levels for predicting in-hospital mortality in COVID-19 patients. **International journal of antimicrobial agents**, 56, n. 3, p. 106110, 2020.

CRISAN, D.; AVRAM, L.; GRAPA, C.; DRAGAN, A. *et al.* Liver injury and elevated FIB-4 define a high-risk group in patients with COVID-19. **Journal of Clinical Medicine**, 11, n. 1, p. 153, 2021.

D'ANTIGA, L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. **Liver Transplantation**, 26, n. 6, p. 832-834, 2020.

DANA, R.; BANNAY, A.; BOURST, P.; ZIEGLER, C. *et al.* Obesity and mortality in critically ill COVID-19 patients with respiratory failure. **International journal of obesity**, 45, n. 9, p. 2028-2037, 2021.

DIETRICH, C. G.; GEIER, A.; MERLE, U. Non-alcoholic fatty liver disease and COVID-19: Harmless companions or disease intensifier? **World journal of gastroenterology**, 29, n. 2, p. 367, 2023.

FORD, E. S.; GILES, W. H.; DIETZ, W. H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **Jama**, 287, n. 3, p. 356-359, 2002.

FORLANO, R.; MULLISH, B. H.; MUKHERJEE, S. K.; NATHWANI, R. *et al.* In-hospital mortality is associated with inflammatory response in NAFLD patients admitted for COVID-19. **PLoS One**, 15, n. 10, p. e0240400, 2020.

GAO, F.; ZHENG, K. I.; WANG, X.-B.; SUN, Q.-F. *et al.* Obesity is a risk factor for greater COVID-19 severity. **Diabetes Care**, Vol. 43, No. 7, p. e72-e74 2020.

GAO, F.; ZHENG, K. I.; YAN, H.-D.; SUN, Q.-F. *et al.* Association and interaction between serum interleukin-6 levels and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in patients with severe coronavirus disease 2019. **Frontiers in endocrinology**, 12, p. 604100, 2021.

GAO, Y.; LI, T.; HAN, M.; LI, X. *et al.* Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. **Journal of medical virology**, 92, n. 7, p. 791-796, 2020.

GRASSELLI, G.; ZANGRILLO, A.; ZANELLA, A.; ANTONELLI, M. *et al.* Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. **Jama**, 323, n. 16, p. 1574-1581, 2020.

GUAN, W.-J.; NI, Z.-Y.; HU, Y.; LIANG, W.-H. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England journal of medicine**, 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

GUPTA, S.; HAYEK, S. S.; WANG, W.; CHAN, L. *et al.* Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. **JAMA internal medicine**, 180, n. 11, p. 1436-1447, 2020.

HAGSTRÖM, H.; NASR, P.; EKSTEDT, M.; STÅL, P. *et al.* Accuracy of noninvasive scoring systems in assessing risk of death and liver-related endpoints in patients with nonalcoholic fatty liver disease. **Clinical gastroenterology and hepatology**, 17, n. 6, p. 1148-1156. e1144, 2019.

HAYAT, U.; ASHFAQ, M. Z.; JOHNSON, L.; FORD, R. *et al.* The association of metabolic-associated fatty liver disease with clinical outcomes of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Kansas Journal of Medicine**, 15, p. 241, 2022.

HE, X.; YAO, F.; CHEN, J.; WANG, Y. *et al.* The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients. **Scientific reports**, 11, n. 1, p. 1830, 2021.

HIRODE, G.; WONG, R. J. Trends in the prevalence of metabolic syndrome in the United States, 2011-2016. **Jama**, 323, n. 24, p. 2526-2528, 2020.

HUANG, R.; ZHU, L.; WANG, J.; XUE, L. *et al.* Clinical features of patients with COVID-19 with nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology communications**, 4, n. 12, p. 1758-1768, 2020.

IBÁÑEZ-SAMANIEGO, L.; BIGHELLI, F.; USÓN, C.; CARAVACA, C. *et al.* Elevation of liver fibrosis index FIB-4 is associated with poor clinical outcomes in patients with COVID-19. **The Journal of infectious diseases**, 222, n. 5, p. 726-733, 2020.

JI, D.; QIN, E.; XU, J.; ZHANG, D. *et al.* Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. **Journal of hepatology**, 73, n. 2, p. 451-453, 2020.

JORDAN, R. E.; ADAB, P.; CHENG, K. Covid-19: risk factors for severe disease and death. : British Medical Journal Publishing Group. 368 2020.

KIM, B. K.; KIM, D. Y.; PARK, J. Y.; AHN, S. H. *et al.* Validation of FIB-4 and comparison with other simple noninvasive indices for predicting liver fibrosis and cirrhosis in hepatitis B virus-infected patients. **Liver International**, 30, n. 4, p. 546-553, 2010.

KIM, D.; KIM, R. W.; KIM, H. J.; THERNEAU, T. M. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. **Hepatology**, 57, n. 4, p. 1357-1365, 2013.

KIM, J. Does Obesity Paradox Exist in COVID-19 Mortality? **Journal of Obesity & Metabolic Syndrome**, 31, n. 3, p. 199-200, 2022.

LEI, F.; LIU, Y. M.; ZHOU, F.; QIN, J. J. *et al.* Longitudinal association between markers of liver injury and mortality in COVID-19 in China. **Hepatology**, 72, n. 2, p. 389-398, 2020.

LIANG, W.; GUAN, W.; CHEN, R.; WANG, W. *et al.* Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. **The lancet oncology**, 21, n. 3, p. 335-337, 2020.

LOPEZ-MENDEZ, I.; AQUINO-MATUS, J.; GALL, S. M.-B.; PRIETO-NAVA, J. D. *et al.* Association of liver steatosis and fibrosis with clinical outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19). **Annals of Hepatology**, 20, p. 100271, 2021.

MADJID, M.; SAFAVI-NAEINI, P.; SOLOMON, S. D.; VARDENY, O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. **JAMA cardiology**, 5, n. 7, p. 831-840, 2020.

MAHAMID, M.; NSEIR, W.; KHOURY, T.; MAHAMID, B. *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease is associated with COVID-19 severity independently of metabolic syndrome: a retrospective case-control study. **European Journal of Gastroenterology & Hepatology**, 33, n. 12, p. 1578-1581, 2021.

MANTOVANI, A.; BEATRICE, G.; DALBENI, A. Coronavirus disease 2019 and prevalence of chronic liver disease: A meta-analysis. **Liver international**, 40, n. 6, p. 1316-1320, 2020.

MEDEIROS, A. K.; BARBISAN, C. C.; CRUZ, I. R.; DE ARAÚJO, E. M. *et al.* Higher frequency of hepatic steatosis at CT among COVID-19-positive patients. **Abdominal Radiology**, 45, p. 2748-2754, 2020.

MOCTEZUMA-VELAZQUEZ, P.; MIRANDA-ZAZUETA, G.; ORTIZ-BRIZUELA, E.; GARAY-MORA, J. A. *et al.* NAFLD determined by Dallas Steatosis Index is associated with poor outcomes in COVID-19 pneumonia: a cohort study. **Internal and Emergency Medicine**, 17, n. 5, p. 1355-1362, 2022.

MOREIRA, R. O.; VALERIO, C. M.; VILLELA-NOGUEIRA, C. A.; CERCATO, C. *et al.* Brazilian evidence-based guideline for screening, diagnosis, treatment, and follow-up of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) in adult individuals with overweight or obesity: A joint position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), Brazilian Society of Hepatology (SBH), and Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (Abeso). **Archives of Endocrinology and Metabolism**, 67, n. 6, p. e230123, 2023.

MUSHTAQ, K.; KHAN, M. U.; IQBAL, F.; ALSOUB, D. H. *et al.* NAFLD is a predictor of liver injury in COVID-19 hospitalized patients but not of mortality, disease severity on the presentation or progression—The debate continues. **Journal of hepatology**, 74, n. 2, p. 482-484, 2021.

NATH, P.; KUMAR, R.; MALLICK, B.; DAS, S. *et al.* Effect of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) on COVID-19: A single-center study of 3983 patients with review of literature. **Cureus**, 14, n. 7, 2022.

OLIVEIRA, L. V. A.; SANTOS, B. N. S. D.; MACHADO, Í. E.; MALTA, D. C. *et al.* Prevalência da Síndrome Metabólica e seus componentes na população adulta brasileira. **Ciência & Saúde Coletiva**, 25, p. 4269-4280, 2020.

ÖNNERHAG, K.; HARTMAN, H.; NILSSON, P. M.; LINDGREN, S. Non-invasive fibrosis scoring systems can predict future metabolic complications and overall mortality in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Scandinavian journal of gastroenterology**, 54, n. 3, p. 328-334, 2019.

PARIKH, N. S.; KAMEL, H.; NAVI, B. B.; IADECOLA, C. *et al.* Liver fibrosis indices and outcomes after primary intracerebral hemorrhage. **Stroke**, 51, n. 3, p. 830-837, 2020.

PARLAK, S.; ÇIVGIN, E.; BEŞLER, M. S.; KAYIPMAZ, A. E. The effect of hepatic steatosis on COVID-19 severity: Chest computed tomography findings. **Saudi Journal of Gastroenterology**, 27, n. 2, p. 105-110, 2021.

PECKHAM, H.; DE GRUIJTER, N. M.; RAINE, C.; RADZISZEWSKA, A. *et al.* Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. **Nature communications**, 11, n. 1, p. 6317, 2020.

PERAZZO, H.; CARDOSO, S. W.; RIBEIRO, M. P. D.; MOREIRA, R. *et al.* In-hospital mortality and severe outcomes after hospital discharge due to COVID-19: A prospective multicenter study from Brazil. **The Lancet Regional Health–Americas**, 11, 2022.

PORTELA, M. C.; MARTINS, M.; LIMA, S. M. L.; DE ANDRADE, C. L. T.; DE AGUIAR PEREIRA, C. C. COVID-19 inpatient mortality in Brazil from 2020 to 2022: a cross-sectional overview study based on secondary data. 2023.

POZZOBON, F. M.; PERAZZO, H.; BOZZA, F. A.; RODRIGUES, R. S. *et al.* Liver injury predicts overall mortality in severe COVID-19: a prospective multicenter study in Brazil. **Hepatology international**, 15, p. 493-501, 2021.

PRANATA, R.; YONAS, E.; HUANG, I.; LIM, M. A. *et al.* Fibrosis-4 index and mortality in coronavirus disease 2019: a meta-analysis. **European journal of gastroenterology & hepatology**, 33, n. 1S, p. e368-e374, 2021.

RICHARDSON, S.; HIRSCH, J. S.; NARASIMHAN, M.; CRAWFORD, J. M. *et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. **jama**, 323, n. 20, p. 2052-2059, 2020.

RINELLA, M. E.; LAZARUS, J. V.; RATZIU, V.; FRANQUE, S. M. *et al.* A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. **Annals of Hepatology**, p. 101133, 2023.

SAITO, Y.; OKUMURA, Y.; NAGASHIMA, K.; FUKAMACHI, D. *et al.* Impact of the fibrosis-4 index on risk stratification of cardiovascular events and mortality in patients with atrial fibrillation: findings from a Japanese multicenter registry. **Journal of Clinical Medicine**, 9, n. 2, p. 584, 2020.

SINGH, S.; BILAL, M.; PAKHCHANIAN, H.; RAIKER, R. *et al.* Impact of obesity on outcomes of patients with coronavirus disease 2019 in the United States: a multicenter electronic health records network study. **Gastroenterology**, 159, n. 6, p. 2221-2225. e2226, 2020.

SOEROTO, A. Y.; SOETEDJO, N. N.; PURWIGA, A.; SANTOSO, P. *et al.* Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, 14, n. 6, p. 1897-1904, 2020.

SOHRABI, C.; ALSAFI, Z.; O'NEILL, N.; KHAN, M. *et al.* World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). **International journal of surgery**, 76, p. 71-76, 2020.

STERLING, R. K.; LISSEN, E.; CLUMECK, N.; SOLA, R. *et al.* Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. **Hepatology**, 43, n. 6, p. 1317-1325, 2006.

STERLING, R. K.; OAKES, T.; GAL, T. S.; STEVENS, M. P. *et al.* The fibrosis-4 index is associated with need for mechanical ventilation and 30-day mortality in patients admitted

with coronavirus disease 2019. **The Journal of infectious diseases**, 222, n. 11, p. 1794-1797, 2020.

TAHTABASI, M.; HOSBUL, T.; KARAMAN, E.; AKIN, Y. *et al.* Frequency of hepatic steatosis and its association with the pneumonia severity score on chest computed tomography in adult COVID-19 patients. **World Journal of Critical Care Medicine**, 10, n. 3, p. 47, 2021.

TANG, N.; BAI, H.; CHEN, X.; GONG, J. *et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **Journal of thrombosis and haemostasis**, 18, n. 5, p. 1094-1099, 2020.

TANG, N.; LI, D.; WANG, X.; SUN, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. **Journal of thrombosis and haemostasis**, 18, n. 4, p. 844-847, 2020.

TARGHER, G.; MANTOVANI, A.; BYRNE, C. D.; WANG, X.-B. *et al.* Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. **Gut**, 69, n. 8, p. 1545-1547, 2020.

THOPPIL, J. J.; STEWART, L. K.; PUNG, L.; NORDENHOLZ, K. E. *et al.* Increased body mass index and metabolic syndrome are associated with poor outcomes in SARS-CoV-2-positive emergency department patients. **Journal of Obesity & Metabolic Syndrome**, 31, n. 3, p. 245, 2022.

TRIPON, S.; BILBAULT, P.; FABACHER, T.; LEFEBVRE, N. *et al.* Abnormal liver tests and non-alcoholic fatty liver disease predict disease progression and outcome of patients with COVID-19. **Clinics and research in hepatology and gastroenterology**, 46, n. 5, p. 101894, 2022.

VALLET-PICHARD, A.; MALLET, V.; NALPAS, B.; VERKARRE, V. *et al.* FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. **Hepatology**, 46, n. 1, p. 32-36, 2007.

VARIKASUVU, S. R.; VARSHNEY, S.; DUTT, N.; MUNIKUMAR, M. *et al.* D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 100 studies. **Scientific Reports**, 11, n. 1, p. 21888, 2021.

VIEIRA BARBOSA, J.; MILLIGAN, S.; FRICK, A.; BROESTL, J. *et al.* Fibrosis-4 index as an independent predictor of mortality and liver-related outcomes in NAFLD. **Hepatology Communications**, 6, n. 4, p. 765-779, 2022.

WANG, D.; HU, B.; HU, C.; ZHU, F. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. **jama**, 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

WJ, G.; ZY, N.; HU, Y.; WH, L. *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **N Engl j med**, 382, n. 18, p. 1708-1720, 2020.

YANG, G.; TAN, Z.; ZHOU, L.; YANG, M. *et al.* Effects of angiotensin II receptor blockers and ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory

status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: a single-center retrospective study. **Hypertension**, 76, n. 1, p. 51-58, 2020.

YANG, X.; YU, Y.; XU, J.; SHU, H. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. **The lancet respiratory medicine**, 8, n. 5, p. 475-481, 2020.

YAO, Y.; CAO, J.; WANG, Q.; SHI, Q. *et al.* D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. **Journal of intensive care**, 8, p. 1-11, 2020.

YOUNOSSI, Z.; TACKE, F.; ARRESE, M.; SHARMA, B. C. *et al.* Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. **Hepatology**, 69, n. 6, p. 2672-2682, 2019.

ZELBER-SAGI, S.; NITZAN-KALUSKI, D.; HALPERN, Z.; OREN, R. Prevalence of primary non-alcoholic fatty liver disease in a population-based study and its association with biochemical and anthropometric measures. **Liver International**, 26, n. 7, p. 856-863, 2006.

ZHAN, H.; CHEN, H.; LIU, C.; CHENG, L. *et al.* Diagnostic value of D-dimer in COVID-19: a meta-analysis and meta-regression. **Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis**, 27, p. 10760296211010976, 2021.

ZHANG, C.; SHI, L.; WANG, F.-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. **The lancet Gastroenterology & hepatology**, 5, n. 5, p. 428-430, 2020.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The lancet**, 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

ZHOU, Y. J.; ZHENG, K. I.; WANG, X. B.; SUN, Q. F. *et al.* Metabolic-associated fatty liver disease is associated with severity of COVID-19. **Liver International**, 40, n. 9, p. 2160-2163, 2020.

ZHU, L.; SHE, Z.-G.; CHENG, X.; QIN, J.-J. *et al.* Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. **Cell metabolism**, 31, n. 6, p. 1068-1077. e1063, 2020.

ZIAEE, A.; AZARKAR, G.; ZIAEE, M. Role of fatty liver in coronavirus disease 2019 patients' disease severity and hospitalization length: a case-control study. **European Journal of Medical Research**, 26, p. 1-8, 2021.

7. ANEXOS

7.1 SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO
UNIDADE RESPONSÁVEL: HOSPITAL BARRA D'OR

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, FERNANDA MANHÃES POZZOBON, responsável pela pesquisa intitulada “Prevalência de DHGNA e sua relação com fatores metabólicos, achados laboratoriais, padrão de acometimento pulmonar e desfecho clínico na infecção pelo SARS-CoV-2”, solicito ao Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE, conforme justificativa exposta abaixo.

O presente estudo trata-se de análise retrospectiva de banco de dados, com obtenção de dados secundários (prontuários eletrônicos de pacientes). Adicionalmente, em se tratar de pacientes com infecção documentada por SARS-CoV-2, a presença do pesquisador não era permitida e não havia contato com qualquer familiar do paciente. Assim, diante da impossibilidade justificável de obtenção da anuência do participante, o pesquisador responsável deverá declarar:

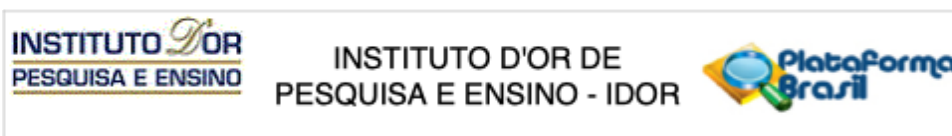
- a) Que o acesso aos dados registrados em prontuário de pacientes ou em bases de dados para fins da pesquisa científica será feito somente após aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa;
- b) Assegurar o compromisso com a privacidade e a confidencialidade dos dados utilizados preservando integralmente o anonimato e a imagem do participante (se for o caso);
- c) Assegurar a confidencialidade e não utilização das informações obtidas para o estudo proposto em prejuízo dos participantes diretos e indiretos;
- d) Os dados obtidos na pesquisa serão usados exclusivamente para finalidade prevista no protocolo.

Devido à impossibilidade de obtenção do TCLE (Termo de Consentimento Livre Esclarecido) de todos os participantes, assino este termo para salvaguardar seus direitos.

Fernanda Manhães Pozzobon
Rio de Janeiro 24 de janeiro de 2023

Fernanda Manhaes Pozzobon

7.2 PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência da DHGNA e sua relação com fatores metabólicos, achados laboratoriais, padrão de acometimento pulmonar e desfecho clínico na infecção pelo SARS-CoV-2

Pesquisador: FERNANDA MANHAES POZZOBON

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 68657023.3.0000.5249

Instituição Proponente: INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.067.531

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO:

A síndrome clínica causada pelo SARS-CoV-2, identificado na China em janeiro de 2020, e também denominada COVID-19, causa um espectro de manifestações clínicas que varia de sintomas leves a pneumonia grave, dano pulmonar e morte (Dong, 2020). Indivíduos com condições clínicas preexistentes como doença cardiovascular, insuficiência renal crônica e

doença pulmonar obstrutiva crônica estão sob maior risco de apresentar manifestações mais graves que necessitem de internação hospitalar e ventilação mecânica (Dong, 2020).

O acometimento hepático foi observado em pacientes com COVID-19 numa incidência que variou de 14-53% (Xu L, 2020; Wang, 2020; Xu XW, 2020), geralmente com níveis anormais de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferases (AST), acompanhados por discreta elevação nos níveis de bilirrubinas (Xu L, 2020). O mecanismo, ainda não totalmente elucidado, parece envolver efeito citopático direto do vírus e indução de resposta inflamatória exacerbada (Xu L, 2020). Resultados de necrópsia em pacientes com COVID-19 revelaram degeneração de hepatócitos, necrose focal com infiltração neutrofílica, infiltrado monocítico e linfocítico e microtrombose (Xie, 2020). Meta-análise de 11 estudos observacionais, 10 estudos chineses e um americano, incluindo um total de 2034 pacientes adultos, encontrou graus variados de elevação de enzimas hepáticas na maioria dos casos e uma prevalência de doença hepática crônica

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 2º Andar
Bairro: Botafogo **CEP:** 22.281-100
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 **Fax:** (21)3883-6013 **E-mail:** cep.idor@idor.org

Continuação do Parecer: 6.067.531

relativamente baixa, de 3% (95% CI 2%-4%, I² = 29.1%), levando a hipótese de que a injúria hepática na COVID-19 grave é mais provavelmente causada por uma desregulação imunológica do que pela presença de acometimento hepático subjacente prévio (Mantovani, 2020). Grande parte das publicações evidenciaram maior frequência de injúria hepática nos casos de COVID-19 mais graves, comparado aos casos leves (Huang, 2020; Guan, 2020; Cai, 2020; Xu L, 2020), assim como maior ativação das vias de coagulação e fibrinólise (Wang, 2020; Wu C, 2020; Wan, 2020; Wang, 2020; Guan W-J 2020, Mantovani, 2020).

A avaliação de pacientes internados em terapia intensiva foi feita em alguns estudos recentes (Xu L, 2020, Huang, 2020; Wang, 2020; Xie, 2020). Em contrapartida, a publicação de Xie e cols. avaliou o acometimento hepático em uma população de pacientes internados fora de terapia intensiva. Apesar das médias dos valores de transaminases estarem na faixa de normalidade, 31,6% dos pacientes tiveram elevação de ALT e 35,4% elevação de AST. Sexo masculino, níveis elevados de leucócitos, neutrófilos e proteína C reativa (PCR) foram os fatores mais associados à injúria hepática. O acometimento pulmonar na tomografia computadorizada (TC) foi um fator de risco independente, após ajuste para sexo masculino, PCR e d-dímero (odds-ratio de 5.265, 95% CI (1.025-1.371), p = 0.022) (Xie, 2020).

O impacto prognóstico de condições hepáticas subjacentes na COVID-19 permanece não elucidado (Dong, 2020). A doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), geralmente acompanhada de síndrome metabólica e obesidade, parece representar um contexto de pior prognóstico se comparada a outras formas de doença hepática (Dong, 2020). A obesidade tem sido levantada como importante fator de risco no desfecho da infecção pelo coronavírus. Publicação de Gao F. e cols avaliou 150 pacientes, 75 obesos (IMC25kg/m²) e 75 não obesos. Na admissão hospitalar, os pacientes obesos apresentavam maiores níveis de PCR e menor contagem de leucócitos, dois indicadores precoces de gravidade. Os pacientes obesos também apresentaram maior tempo de internação hospitalar (mediana de 23 versus 18 dias, p=0.037) e uma maior proporção apresentou COVID-19 grave (33% versus 14%, p=0.007). Na análise por regressão logística, a obesidade foi associada a um aumento de 3 vezes no risco de COVID-19 grave. A relação entre obesidade e a gravidade do COVID-19 permaneceu mesmo após ajuste para idade, sexo, tabagismo, hipertensão, diabetes e dislipidemia (Gao, 2020).

Em relação à DHGNA, em publicação de Ji e cols, pacientes com COVID-19 grave mais frequentemente apresentavam DHGNA comparados àqueles que apresentavam formas clínicas

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 2º Andar**Bairro:** Botafogo**CEP:** 22.281-100**UF:** RJ**Município:** RIO DE JANEIRO**Telefone:** (21)3883-6013**Fax:** (21)3883-6013**E-mail:** cep.idor@idor.org

Continuação do Parecer: 6.067.531

leves (Dong, 2020). Foi avaliado um total de 202 pacientes com infecção confirmada pelo SARS-Cov-2 em dois hospitais chineses (55% do sexo masculino, média de idade de 44 anos, 83% com sintomas moderados e 14% com quadro grave). A análise multivariada revelou um risco 6 vezes maior de progressão das manifestações da COVID-19 nos pacientes com DHGNA. Sexo masculino, maior índice de massa corporal

(IMC) e idade superior a 60 anos também se mostraram associados à progressão da infecção viral (Dong, 2020). Estudo semelhante avaliou 310 casos confirmados de COVID-19 em 4 centros chineses, encontrando uma prevalência de 30,3% de DHGNA, diagnosticada pela TC. Foram utilizados os escores não invasivos para categorização da probabilidade de fibrose - Fibrose-4 (FIB-4) e NAFLD escore de fibrose (NFS). No subgrupo de pacientes com DHGNA, maior gravidade clínica da COVID-19 foi associada a FIB-4 intermediário ou alto, assim como o escore NFS intermediário ou alto. Tais associações permaneceram significativas após ajuste para sexo, obesidade e diagnóstico de diabetes mellitus (Targher, 2020).

A avaliação da atenuação hepática com base na TC é uma abordagem não invasiva que pode ser usada para identificar a presença de esteatose hepática durante os exames de TC pulmonar sem quaisquer procedimentos adicionais (Medeiros, 2020). Vários métodos foram descritos na literatura para determinar a esteatose hepática na TC sem contraste, incluindo um valor de atenuação do fígado de 10 unidades Hounsfield (HU) menor que a atenuação do baço, atenuação absoluta do fígado < 40 HU e uma razão de atenuação fígado para baço < 1. Para a esteatose, a TC sem contraste tem uma sensibilidade variando de 43% a 95% e uma especificidade de 90%-100% (Lawrence, 2012; Dendl, 2012).

Estudo de Tahtabasi e cols avaliou a frequência de esteatose hepática na TC de tórax de pacientes com COVID-19 e sua associação com o escore de gravidade da pneumonia (PSS). Foram analisados exames de TC de 485 pacientes, divididos em dois grupos: PCR positivo e PCR negativo para SARS-Cov-2. A frequência de esteatose hepática foi significativamente maior no grupo de pacientes com PCR positivo (40,9% vs 19,4%, $p < 0.001$). A análise por regressão logística, após ajuste para idade, HAS, DM, presença de sobrepeso e obesidade, demonstrou haver uma chance 2,2 vezes maior de apresentar esteatose hepática no grupo com PCR positivo do que nos controles (OR 2.2; IC 95%: $p < 0,001$). Houve correlação positiva entre esteatose hepática e a gravidade da pneumonia (Tahtabasi, 2021). Outro estudo, realizado no Brasil, avaliou retrospectivamente a frequência de esteatose hepática em 316 pacientes (204 RT-PCR-positivo; 112 RT-PCR negativos e TC de tórax sem achados típicos para SARS-Cov-2), identificando uma maior prevalência de

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 2º Andar
Bairro: Botafogo **CEP:** 22.281-100
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 **Fax:** (21)3883-6013 **E-mail:** cep.idor@idor.org

Continuação do Parecer: 6.067.531

esteatose no grupo RT-PCR positivo em comparação com o grupo controle (31,9% vs 7,1%, $p < 0,001$) (Medeiros, 2020). De acordo com o Estudo de Risco Cardiometabólico Chinês, a prevalência da esteatose hepática na população chinesa é estimada em torno de 18,6% (19,5% em homens e 17,6% em mulheres) (Liang, 2014), enquanto nas populações da Europa, Oriente Médio e América do Norte estes valores ficam entre 20-30% (Bedogni, 2005; Zelber-Sagi, 2006; Williams, 2006). Assim, diante dos achados de maior prevalência de esteatose nos casos de COVID-19, e da escassez de dados na população ocidental, torna-se relevante avaliar a relação da DHGNA com fatores clínicos metabólicos, achados laboratoriais, aspectos tomográficos de acometimento pulmonar e desfecho clínico da infecção pelo SARS-CoV-2 nesta população, cuja incidência de síndrome metabólica e DHGNA é ainda maior do que na população chinesa (Bedogni, 2005; Zelber-Sagi, 2006; Williams, 2006).

METODOLOGIA:**1. Desenho do Estudo:**

O presente estudo tem como desenho uma análise retrospectiva observacional de um banco de dados existente no Hospital Barra D'or.

O banco de dados foi produzido, através de busca ativa em prontuário eletrônico no período de março de 2020 a dezembro de 2020, com a inclusão de pacientes com o diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2 confirmado pela presença do RNA viral pelo método de reação de cadeia de polimerase de transcriptase reversa (RT-PCR) coletadas com swab de oro ou nasofaringe (Laboratório Richet). A metodologia utilizada na realização do RT-PCR foi a Allpex, Seegene, usando como alvo as regiões E gene, N gene e RdRP gene do genoma do Coronavírus subgênero Sarbecovirus, que incluiu detecção universal para SARS-like e específica SARS-CoV-2, correspondente aos protocolos Charité e US CDC.

2. Critérios de inclusão:

Pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2 pela pesquisa do RNA viral (método RT-PCR) submetidos à realização de tomografia computadorizada (TC) de tórax e avaliação de enzimas hepáticas durante a internação.

3. Critérios de exclusão:

- Ausência de resultados de imagem e/ou exames laboratoriais durante a internação.

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 2º Andar
Bairro: Botafogo **CEP:** 22.281-100
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 **Fax:** (21)3883-6013 **E-mail:** cep.idor@idor.org

Continuação do Parecer: 6.067.531

- Pacientes submetidos a imagem de TC com contraste comprometendo a avaliação da densidade do fígado.

- Pacientes com internação prolongada que desenvolveram a infecção pelo coronavírus dentro do hospital, tendo em vista a dificuldade de caracterização de sintomatologia e a presença de fatores de confusão.

4. Variáveis analisadas:

4.1. Dados demográficos e clínicos:

Sexo, idade, IMC e comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidade, doença respiratória crônica, doença coronariana) – informações obtidas a partir de informações do prontuário eletrônico.

4.2. Avaliação de transaminases, fosfatase alcalina, gama-GT e bilirrubinas:

Serão avaliados os valores iniciais, de pico e da alta hospitalar para as seguintes variáveis:

- Transaminases - medidas pelo método colorimétrico enzimático; valores de referência: até 50 U/L para AST e 41 U/L para ALT.
- Fosfatase alcalina - medida pelo método colorimétrico, com valores de referência de 40 a 130 U/L
- Gama-GT - medida pelo método colorimétrico enzimático com valores de referência até 60 U/L.
- Bilirrubinas - medidas pelo método colorimétrico enzimático com valores de referência de bilirrubina totais de 0.2 até 1.1 mg/dL, bilirrubina direta até 0.3 mg/dL e bilirrubina indireta de 0.2 até 0.8 mg/dL.

4.3. Extensão do acometimento pulmonar pela tomografia computadorizada:

Todos os pacientes incluídos no banco de dados foram submetidos à realização de tomografia computadorizada (TC) de tórax na admissão e durante o seguimento clínico, quando necessário. Os exames de TC foram realizados em dois scanners, um Siemens, Somaton Emotion, 16 canais e GE LightSpeed, 64 canais físicos e 128 canais software Optima. Os parâmetros técnicos utilizados nos exames de TC no scanner Siemens, Somaton Emotion foram: colimação 16 x 1,2 mm, tempo de rotação do gantry 0,6s, reconstrução com 1,2 mm de espessura, pitch 1,5, 120 KVp, mAs dependente de modulação automática da dose de radiação (CARE Dose 4D da Siemens Healthcare). Os parâmetros técnicos utilizados nos exames de TC no scanner GE LightSpeed foram: colimação 40 x 0,625 mm, tempo de rotação do gantry 0,8 s, reconstrução com 1,25 mm de espessura, pitch

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 2º Andar
Bairro: Botafogo **CEP:** 22.281-100
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 **Fax:** (21)3883-6013 **E-mail:** cep.idor@idor.org

Continuação do Parecer: 6.067.531

1,375, 120 Kvp, mAs dependente da modulação automática da dose de radiação (Auto mA com Smart da GE Healthcare). A descrição dos laudos seguiu um padrão estruturado conforme recomendação do RSNA Consensus Statement on Reporting of CT findings related to COVID-19 por Scott Simpson, Do & Fernando Kay. M (Simpson, 2020). Os exames eram revisados por um único radiologista e classificados de acordo com a

descrição a seguir: (a) imagem típica, com acometimento até 25%, de 25 a 50% ou mais que 50% do parênquima pulmonar; (b) imagem atípica; (c) normal (Simpson, S; 2020).

4.4. Diagnóstico de esteatose hepática pela tomografia computadorizada:

Foi utilizado como critério a presença de coeficiente de atenuação hepático 40 unidades Hounsfield (HU), medido em 4 locais do parênquima hepático (duas medidas no lobo direito, uma na transição do lobo direito esquerdo e uma no lobo esquerdo), na fase sem contraste da tomografia de tórax ou de abdome, quando houvesse. Foram escolhidas áreas mais homogêneas, evitando vasos, vias biliares e lesões hepáticas focais (Boyce, 2010). Nos casos em que os pacientes realizaram mais de uma tomografia, foi considerado, para inclusão no banco de dados, o coeficiente de atenuação da primeira tomografia, para minimizar a influência da infecção pela SARS-CoV-2 ou medicações na esteatose hepática.

4.5. Estratificação de fibrose através de marcador não invasivo (FIB-4) em pacientes com DHGNA:

O FIB-4 utiliza idade, AST, ALT e plaquetas (Vilar-Gomez, E. 2018). Os valores originais validados como cut-off para fibrose foram utilizados para categorizar em baixa, intermediária ou alta probabilidade de fibrose hepática. FIB-4 < 1,3 corresponde a baixo risco de fibrose avançada; entre 1,30 e 2,67 corresponde a risco intermediário e FIB-4 > 2,67 correspondem a alto risco de fibrose avançada (Vilar-Gomez, E. 2018).

4.6. Classificação da gravidade da COVID-19:

Os pacientes tiveram o quadro clínico classificado como leve ou grave, de acordo com a necessidade de suporte ventilatório. Os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica foram classificados como graves.

4.7. Local de admissão do paciente:

Crítico (Unidade de Tratamento Intensivo) e não crítico (Unidade Semi Intensiva ou Unidade de

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 2º Andar
Bairro: Botafogo **CEP:** 22.281-100
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 **Fax:** (21)3883-6013 **E-mail:** cep.idor@idor.org

Continuação do Parecer: 6.067.531

Internação).

4.8. Outros dados laboratoriais e clínicos:

Contagem de leucócitos, linfócitos e plaquetas (medidos por contagem automatizada - citometria de fluxo e impedância), PCR (medida por método imunoturbidimétrico, com valor de normalidade até 1 mg/dL), dímero (método Elfa, com valor de normalidade 500 ng/ml FEU), tempo de protrombina e razão normalizada internacional (INR) também foram incluídos no banco de dados. Foram inseridos também dados como a necessidade de ventilação mecânica, de hemodiálise, internação em terapia intensiva, tempo de hospitalização e desfecho (alta, transferência ou óbito).

Objetivo da Pesquisa:

1. Avaliar a frequência de esteatose hepática na TC de tórax de pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19.
2. Avaliar a associação de esteatose hepática em pacientes com COVID-19 com a gravidade do acometimento pulmonar, internação em terapia intensiva e necessidade de ventilação mecânica.
3. Avaliar a relação entre a presença de esteatose hepática em pacientes com COVID-19 e mortalidade.
4. Avaliar a relação entre o grau de elevação das aminotransferases, gamaGT, fosfatase alcalina, bilirrubinas e marcador não invasivo de fibrose hepática na DHGNA (FIB-4) e o desfecho da COVID-19.
5. Avaliar a relação entre a presença de DHGNA, fatores clínicos e dados laboratoriais na admissão hospitalar e ao longo da internação (leucograma, dímero D e PCR).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Toda pesquisa envolvendo seres humanos acaba gerando algum risco aos pacientes, em maior ou menor grau.

No caso do nosso estudo, os riscos são pequenos, uma vez que não existe contato direto do pesquisador com o paciente, não existe interferência

na condução do caso ou início de qualquer medicação ou nova terapia. Também não foi usado material biológico de nenhum paciente. Foram

usados dados de avaliação retrospectiva através de consulta de prontuário eletrônico, sem conferir

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 2º Andar
Bairro: Botafogo CEP: 22.281-100
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 Fax: (21)3883-6013 E-mail: cep.idor@idor.org

Continuação do Parecer: 6.067.531

riscos clínicos aos pacientes.

Os riscos aos quais os pacientes poderiam estar sujeitos referem-se à possibilidade de perda de confidencialidade ou sigilo do caso, que, no nosso caso, foram minimizados evitando usar os nomes dos pacientes. Foram usados apenas números de identificação e somente o pesquisador principal

tinha acesso aos dados dos pacientes, havendo manutenção do sigilo.

Houve, portanto, manutenção da confidencialidade e da privacidade dos participantes no estudo.

Benefícios:

Ampliar os conhecimentos sobre o curso clínico, os fatores de risco e o desfecho da COVID-19.

Favorecer a melhora na condução dos casos de COVID-19, levando, assim, a uma melhoria na sobrevida dos pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo observacional retrospectivo, baseado em análise de dados secundários, que avaliará a prevalência de Doença Hepática Gordurosa Não-Alcoólica e sua relação com fatores metabólicos, achados laboratoriais, padrão de acometimento pulmonar e desfecho clínico na infecção pelo SARS-CoV-2. Será avaliado banco de dados já existente na unidade, contendo 715 pacientes COVID-19 positivos, internados no Hospital Barra D'Or e submetidos a tomografia computadorizada durante a internação. Pesquisadores solicitam dispensa de TCLE por se tratar de análise de dados secundários.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos de apresentação obrigatória foram inseridos.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências apontadas pelo CEP IDOR anteriormente foram atendidas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_2099976.pdf	25/04/2023 21:17:05		Aceito

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 2º Andar
Bairro: Botafogo CEP: 22.281-100
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 Fax: (21)3883-6013 E-mail: cep.idor@idor.org

Continuação do Parecer: 6.067.531

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO FINALplataformabrasil.doc	25/04/2023 21:14:36	FERNANDA MANHAES POZZOBON	Aceito
Outros	AprovacaoNAPE.pdf	05/04/2023 16:57:54	FERNANDA MANHAES POZZOBON	Aceito
Outros	Compromissocomdados.pdf	05/04/2023 16:55:41	FERNANDA MANHAES POZZOBON	Aceito
Outros	Custos.pdf	05/04/2023 16:54:43	FERNANDA MANHAES POZZOBON	Aceito
Outros	Delineamento.pdf	05/04/2023 16:53:42	FERNANDA MANHAES POZZOBON	Aceito
Outros	Infraestrutura.pdf	05/04/2023 16:52:29	FERNANDA MANHAES POZZOBON	Aceito
Outros	Confidencialidade.pdf	05/04/2023 16:51:28	FERNANDA MANHAES POZZOBON	Aceito
Outros	Compromisso.pdf	05/04/2023 16:48:54	FERNANDA MANHAES POZZOBON	Aceito
Outros	Vinculo.pdf	05/04/2023 16:45:20	FERNANDA MANHAES POZZOBON	Aceito
Orçamento	Orçamento.pdf	05/04/2023 16:44:31	FERNANDA MANHAES POZZOBON	Aceito
Outros	Anuencia.pdf	05/04/2023 16:42:29	FERNANDA MANHAES POZZOBON	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderostofinal.pdf	05/04/2023 16:09:47	FERNANDA MANHAES POZZOBON	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 2º Andar
Bairro: Botafogo **CEP:** 22.281-100
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 **Fax:** (21)3883-6013 **E-mail:** cep.idor@idor.org

Continuação do Parecer: 6.067.531

RIO DE JANEIRO, 18 de Maio de 2023

Assinado por:
DENILSON CAMPOS DE ALBUQUERQUE
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Diniz Cordeiro, 30 - 2º Andar
Bairro: Botafogo **CEP:** 22.281-100
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3883-6013 **Fax:** (21)3883-6013 **E-mail:** cep.idor@idor.org

Página 10 de 10

73

7.3 CERTIFICADO DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 1



Journal of
Clinical Medicine

an Open Access Journal by MDPI



Is Steatotic Liver Disease Related to Poor Outcome in COVID-19-Hospitalized Patients?

Fernanda Manhães Pozzobon; Ronir Raggio Luiz; Júlia Gomes Parente; Taísa Melo Guarilha; Maria Paula Raymundo Cunha Fontes; Renata de Mello Perez; Maria Chiara Chindamo

J. Clin. Med. **2024**, Volume 13, Issue 9, 2687

7.4 PRODUÇÃO CIENTÍFICA

CONGRESSO LATINO-AMERICANO HEPATOLOGIA 2021



CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA 2021



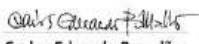
CERTIFICADO

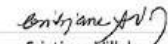
Certificamos que o trabalho

**PAPEL EVOLUTIVO DOS TESTES HEPÁTICOS NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES
HOSPITALIZADOS COM COVID-19**

dos autores "Fernanda Manhães Pozzobon, Maria Chiara Chindamo, Renata de Mello Perez, Anna Butter Nunes, Henrique Custódio Goudar" foi apresentado no formato Tema Livre Oral durante o XXVI Congresso Brasileiro de Hepatologia 2021, realizado em formato virtual de 06 a 09 de outubro de 2021.

Rio de Janeiro, 09 de outubro de 2021.


Carlos Eduardo Brandão
Presidente da Sociedade Brasileira
de Hepatologia


Cristiane Villela
Secretaria Geral da Sociedade
Brasileira de Hepatologia

Para verificar a autenticidade deste certificado, acesse o link: "<https://hepato2021.xtgate.com.br/validar>" e informe o código:867565568

CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA 2023



COMBINATION OF FIB-4 SCORE AND D-DIMER TO PREDICT OUTCOME IN HOSPITALIZED COVID-19 PATIENTS

Pozzobon, FM¹; Luiz, RR²; Parente, JG¹; Guarilha, TM¹; Fontes, MPRC¹; Chindamo, MC^{1,3}; Perez, RM^{2,3}

¹ Barra D'Or Hospital, Rede D'Or São Luiz, Rio de Janeiro, Brazil

² D'Or Institute for Research and Education (IDOR), Rio de Janeiro, Brazil

³ Department of Internal Medicine, Medical School, Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brazil.

Correspondence Author: nandamanhaes@gmail.com

INTRODUCTION

Identifying risk factors for poor outcomes is crucial for defining treatment strategies and allocating resources in COVID-19. The Fibrose-4 score (FIB-4) and D-dimer (DD) have emerged as prognostic markers. Precise cutoff points and their combined use remain unstudied.

OBJECTIVES

To compare the individual and combined performance of FIB-4 and DD in predicting outcomes among COVID-19 patients.

METHODS

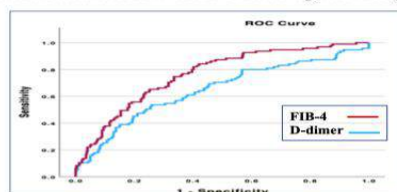
Hospitalized COVID-19 patients were evaluated regarding laboratory admission tests, chest CT scan, gender, age, lung involvement, ICU admission, hemodialysis, mechanical ventilation, and mortality from March to December/2020.

Optimal FIB-4 and DD cutoffs to predict in-hospital mortality, aiming to maximize sensitivity and specificity, were established.

A sequential diagnostic strategy using both markers was subsequently evaluated.

RESULTS

- Among 518 patients (61±16 years, 64% men), the in-hospital mortality rate was 18%.
- FIB-4 showed superior performance in predicting mortality compared to DD (AUROC 0.76 vs. 0.65, $p=0.003$) and was chosen as the first step in sequential analysis.
- FIB-4 was used as a screening test, with a cutoff point of 1.76 (90% sensitivity in ROC curve analysis), followed by DD measurement with a cutoff value of 2000 ng/mL FEU (specificity of 90%).



	Total (n=518)	DD < 2000 (n=454)	DD ≥ 2000 (n=64)	p-value
Mortality (n, %)	95 (18%)	71 (16%)	24 (38%)	<0.001
Hospital length of stay (days)	14 ± 17	13 ± 17	16 ± 16	0.160
ICU admission (n, %)	358 (69%)	301 (66%)	57 (89%)	0.018
ICU length of stay (days)	12 ± 15	12 ± 16	10 ± 10	0.311
Hemodialysis (n, %)	76 (15%)	57 (13%)	19 (30%)	<0.001
Mechanical ventilation (n, %)	106 (21%)	81 (18%)	25 (39%)	<0.001
Lung involvement on chest CT ≥ 50%	67 (13%)	45 (12%)	9 (20%)	0.117

	Total (n=518)	FIB-4 < 1.76 (n=191)	FIB-4 ≥ 1.76 (n=327)	p-value
Mortality (n, %)	95 (18%)	9 (5%)	86 (26%)	<0.001
Hospital length of stay (days)	14 ± 17	9 ± 12	16 ± 19	<0.001
ICU admission (n, %)	358 (69%)	120 (63%)	238 (73%)	0.018
ICU length of stay (days)	12 ± 15	8 ± 9	14 ± 17	<0.001
Hemodialysis (n, %)	76 (15%)	7 (4%)	69 (21%)	<0.001
Mechanical ventilation (n, %)	106 (21%)	17 (9%)	89 (27%)	<0.001
Lung involvement on chest CT ≥ 50%	67 (13%)	11 (6%)	56 (17%)	<0.001

	Discharge (n=423)	Death (n=95)	p-value
DD < 2000 (n=173)	166 (96%)	7 (4%)	
DD ≥ 2000 (n=18)	16 (89%)	2 (11%)	0.203
Total = 191	182 (95%)	9 (5%)	
DD < 2000 (n=281)	217 (77%)	64 (23%)	
DD ≥ 2000 (n=46)	24 (52%)	22 (48%)	<0.001
Total = 327	241 (73%)	86 (26%)	
Total (n=518)	423	95	<0.001

A subgroup of patients with a higher mortality rate was identified, compared to the use of FIB-4 alone (48% vs. 26%, $p<0.001$), missing the identification of only 5% of deaths.

CONCLUSIONS

The sequential use of FIB-4 and DD represents a comprehensive strategy to identify high-risk COVID-19 patients at hospital admission, potentially minimizing unnecessary DD assessments in patients initially classified by FIB-4 as low-risk.