



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

ALICE ABATH LEITE

**CORRELAÇÃO ENTRE ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS
HEPATOBILIARES E DESFECHOS NA COVID-19 GRAVE**

Recife
2024

ALICE ABATH LEITE

**CORRELAÇÃO ENTRE ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS
HEPATOBILIARES E DESFECHOS NA COVID-19 GRAVE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia. Área de concentração: Cirurgia Clínica e Experimental.

Orientadora: Profa. Dra. Simone Cristina Soares Brandão

Recife

2024

Catálogo na fonte:
Kyria Macedo- CRB4:1693

L533c	Leite, Alice Abath Correlação entre achados ultrassonográficos hepatobiliares e desfechos na COVID-19 grave / Alice Abath Leite. – 2024. 80 f. : il., tab. Orientadora: Simone Cristina Soares Brandão. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de Ciências Médicas. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia. Recife, 2024. Inclui referências, apêndices e anexos. 1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Ultrassonografia. 4. Fígado. 5. Vesícula Biliar. I. Brandão, Simone Cristina Soares (orientadora). II. Título. 617.91 CDD (23.ed.) UFPE (CCS 2024 -116)
-------	---

ALICE ABATH LEITE

**“CORRELAÇÃO ENTRE ACHADOS ULTRASSONOGRÁFICOS HEPATOBILIARES
E DESFECHOS NA COVID-19 GRAVE”**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Cirurgia. Área de concentração: Cirurgia Clínica e Experimental.

Aprovada em: 27/02/2024

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. SIMONE CRISTINA SOARES BRANDÃO (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. EMMANUELLE TENORIO ALBUQUERQUE GODOI BERENGUER DE
BARROS E SILVA
(Examinador Interno)
Universidade Federal de Pernambuco

Profa. Dra. ANDREA FARIAS DE MELO LEITE (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho à minha avó Nerian (*in memoriam*) que, como boa professora, sempre me ensinou o valor da educação e me orientou ao longo de sua vida. A Ana, Cicília e Renan por todo o apoio de hoje e sempre. A Camila por estar ao meu lado em todos os passos desse caminho.

AGRADECIMENTOS

Os meus sinceros agradecimentos a quem contribuiu para a realização deste estudo, em especial:

Aos pacientes com COVID-19, que mesmo fragilizados durante um dos períodos mais críticos da humanidade, confiaram em nossa equipe e contribuíram para uma maior elucidação sobre a doença.

À minha equipe de pesquisa, Camila Bezerra e Thaís Ramos, "as meninas superpoderosas" que estiveram lado-a-lado em busca de achados que pudessem ajudar no diagnóstico e caracterização da doença, partilhando de um mesmo propósito e incentivando umas às outras nos momentos mais difíceis.

À minha orientadora, Simone Brandão, que incentivou esse e outros projetos da nossa equipe, obrigada por todos os conselhos e instruções.

Aos professores Emmanuelle Godoi, Esdras Marques e Felipe Mourato, muito obrigada por todo o incentivo e apoio.

À minha família e aos meus amigos, por me ajudarem ao longo dessa jornada.

RESUMO

A COVID-19 é uma doença infecciosa multissistêmica causada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2), com impacto global, sendo responsável por milhões de infectados e de mortes. Apesar dos esforços de pesquisa nos últimos anos, persistem lacunas na compreensão da doença. Novas variantes surgem, determinando novas ondas e servindo de alerta para o fato de que a doença não foi debelada. O objetivo deste estudo foi investigar alterações hepatobiliares através de ultrassonografia em pacientes hospitalizados com COVID-19 e analisar sua associação com mortalidade e variáveis clínicas. Para isso, foi realizado estudo prospectivo observacional em três hospitais brasileiros referenciados para COVID-19 entre julho de 2020 e fevereiro de 2021. Foram incluídos no estudo 59 pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, confirmada por RT-PCR, e submetidos a ultrassonografia hepatobiliar. Dados demográficos, clínicos e de imagem foram analisados e comparados utilizando análise estatística, incluindo teste exato de Fisher e teste Qui-quadrado de Pearson de acordo com as características dos dados para cada variável categórica. Os principais achados ultrassonográficos foram espessamento dos planos periportais (66%), esteatose hepática (51%), sinais de doença hepática crônica (36%), ascite (25%) e hepatomegalia (10%). A vesícula biliar não foi avaliada em 7 pacientes devido a *status* pós-colecistectomia ou a pouca distensão da vesícula no momento do estudo. A ultrassonografia mostrou sinais de colestase em 19 (36%) dos 52 pacientes, espessamento parietal em 9 (17%) e cálculos biliares em 5 (10%). Um total de 28 (47%) pacientes morreram, dentre eles 17 (61%) eram homens. Sinais ecográficos de colestase e espessamento parietal da vesícula biliar foram associados a uma maior mortalidade por COVID-19 grave ($p < 0,05$). Em conclusão, este estudo mostrou que alterações ultrassonográficas hepatobiliares foram comuns em pacientes hospitalizados por COVID-19 grave e que colestase e espessamento parietal da vesícula biliar foram associados a uma maior mortalidade.

Palavras-chave: COVID-19; SARS-CoV-2; ultrassonografia; fígado; vesícula biliar.

ABSTRACT

COVID-19 is a multisystem infectious disease caused by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), with a global impact, responsible for millions of infections and deaths. Despite research efforts in recent years, gaps persist in understanding the disease. New variants emerge, leading to new waves and serving as a warning that the disease has not been eliminated. The aim of this study was to investigate hepatobiliary abnormalities through ultrasonography in hospitalized COVID-19 patients and to analyze their association with mortality and clinical variables. For this purpose, a prospective observational study was conducted in three Brazilian hospitals designated for COVID-19 between July 2020 and February 2021. Fifty-nine patients hospitalized with severe COVID-19, confirmed by RT-PCR, were included in the study and underwent hepatobiliary ultrasonography. Demographic, clinical, and imaging data were analyzed and compared using statistical analysis, including Fisher's exact test and Pearson's chi-square test according to the characteristics of the data for each categorical variable. The main ultrasonographic findings were periportal thickening (66%), hepatic steatosis (51%), signs of chronic liver disease (36%), ascites (25%), and hepatomegaly (10%). The gallbladder was not assessed in 7 patients due to post-cholecystectomy status or insufficient distension of the gallbladder at the time of the study. Ultrasonography showed signs of cholestasis in 19 (36%) of the 52 patients, gallbladder wall thickening in 9 (17%), and gallstones in 5 (10%). A total of 28 (47%) patients died, of which 17 (61%) were men. Echographic signs of cholestasis and gallbladder wall thickening were associated with higher mortality in severe COVID-19 ($p < 0.05$). In conclusion, this study demonstrated that ultrasound hepatobiliary abnormalities were common in patients hospitalized for severe COVID-19 and that cholestasis and gallbladder wall thickening were associated with higher mortality.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; ultrasonography; liver; gallbladder.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma do estudo.	25
Figura 2 – Hiperecogenicidade periportal em desenho esquemático e na ultrassonografia em escala de cinza.	28
Figura 3 – Imagem ultrassonográfica em escala de cinza do fígado mostrando esteatose hepática.	29
Figura 4 – Imagem ultrassonográfica em escala de cinza mostrando ascite moderada com septações.	29
Figura 5 – Sinais de alteração biliar em desenho esquemático e na ultrassonografia em escala de cinza.	30
Figura 6 – Ilustração representando aspecto de “céu estrelado” e imagem ultrassonográfica em escala de cinza mostrando hiperecogenicidade de planos periportais, espessamento parietal da vesícula biliar e sinais de colestase.	31

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Características clínicas e demográficas dos pacientes com COVID-19 grave hospitalizados	26
Tabela 2 –	Características dos pacientes e achados ultrassonográficos	27
Tabela 3 –	Variáveis clinicorradiológicas e suas associações com desfecho.	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
AVE	Acidente vascular encefálico
COVID-19	Doença do novo coronavírus 2019
DAC	Doença arterial coronariana
DM	Diabetes mellitus
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECA2	Enzima conversora de angiotensina 2
GGT	Gamaglutamil transferase
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
POCUS	<i>Point-of-care-ultrasound</i>
RT-PCR	Transcrição reversa seguida de reação em cadeia de polimerase
SARS-CoV-2	Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
TNF	Fator de necrose tumoral
TVP	Trombose venosa profunda
USG	Ultrassonografia
UTI	Unidade de terapia intensiva

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
1.1	APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA	13
1.2	OBJETIVOS	14
1.2.1	<i>Objetivo geral</i>	14
1.2.2	<i>Objetivos específicos</i>	14
2	REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1	SARS-CoV-2, COVID-19 e “TEMPESTADE DE CITOCINAS”	16
2.2	MANIFESTACOES HEPATOBILIARES	18
2.3	DIAGNÓSTICO POR IMAGEM	20
3	MATERIAL E MÉTODOS	21
3.1	LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO	21
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	21
3.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	21
3.4	DESENHO E PERÍODO DO ESTUDO	21
3.5	COLETA DE DADOS	21
3.5.1	<i>Ultrassonografia</i>	22
3.5.2	<i>Dados clínicos, laboratoriais e demográficos</i>	23
3.5.3	<i>Crítérios de gravidade da COVID-19</i>	23
3.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	24
3.7	PROCEDIMENTOS ÉTICOS	24
4	RESULTADOS	25
5	DISCUSSÃO	34
6	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS	38
	APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS	47
	APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE ULTRASSONOGRAFIA	50
	APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	53
	ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA	58

1 INTRODUÇÃO

1.1 APRESENTAÇÃO DO PROBLEMA

A COVID-19 (do inglês, *Coronavirus Disease 2019*) é a doença causada pelo SARS-CoV-2, o segundo coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Embora inicialmente tenha sido reconhecida por suas manifestações respiratórias, foi posteriormente considerada como doença multissistêmica, uma vez que múltiplos órgãos podem ser acometidos, principalmente na sua forma grave⁽¹⁾. Manifestações extrapulmonares, incluindo alterações renais, neurológicas, cardiovasculares, gastrointestinais e hepatobiliares fazem parte das possíveis apresentações clínicas da COVID-19⁽²⁻⁷⁾.

Uma das principais explicações fisiopatológicas para as múltiplas apresentações da doença é o acometimento vascular: a COVID-19 cursa com endotelite, associando-se a comprometimento da perfusão tecidual e possível evolução para falência de órgãos nos casos graves⁽⁴⁻⁶⁾. Essas alterações vasculares e a alta expressão dos receptores da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) em órgãos abdominais podem estar relacionadas às manifestações abdominais descritas em pacientes com COVID-19, incluindo anormalidades hepatobiliares^(3,5-10).

O SARS-CoV-2 liga-se aos receptores da ECA2 e penetra no citoplasma das células do hospedeiro através da glicoproteína *Spike*⁽⁴⁾. Tecidos com grande expressão dos receptores ECA2 em sua superfície são considerados susceptíveis à infecção direta pelo vírus⁽⁴⁻⁶⁾. Os receptores de ECA2 estão distribuídos por todo o organismo, tendo expressão abundante na superfície do endotélio vascular e nas células hepáticas^(5,9,10).

Embora manifestações abdominais tenham sido descritas, a relação entre anormalidades hepatobiliares e evolução da COVID-19 ainda precisa ser melhor estudada⁽²⁻⁶⁾. Alterações laboratoriais relacionadas a dano hepático – notadamente níveis elevados de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gama glutamil transferase (GGT) – são frequentemente observadas em pacientes com COVID-19⁽¹⁰⁾. Estudos demonstraram níveis alterados de ALT e AST em 14,8% a 53% dos pacientes e que aproximadamente 50% poderiam evoluir com aumento dos níveis de GGT. Níveis séricos aumentados de bilirrubinas também foram descritos^(5,9,10).

Em pacientes internados com COVID-19, exames de imagem (principalmente tomografia computadorizada ou ressonância magnética) também têm demonstrado alterações hepáticas e das vias biliares: heterogeneidade do parênquima hepático, edema periportal e colestase são alguns exemplos. Entretanto, até o momento existem poucos estudos demonstrando estes achados através de ultrassonografia (USG) e correlacionando-os com variáveis clínicas^(5-7,11-14). Bhayana *et al* e Abdelmohsen *et al* mostraram que a USG pode ser uma poderosa ferramenta para investigar alterações abdominais em pacientes hospitalizados com COVID-19^(6,15).

O dano hepático parece ser de natureza multifatorial na COVID-19: alta expressão dos receptores ECA2 nas células hepáticas (similar à expressão nas células pulmonares), infecção viral direta, resposta imune exacerbada, disfunção endotelial e até mesmo terapia medicamentosa podem causar lesão orgânica hepática⁽¹⁶⁻²⁵⁾. Desse modo, o monitoramento da função hepática é essencial para o manejo clínico adequado e a formulação de terapias-alvo, incluindo a criação e a aplicação de protocolos de proteção hepática. Nesse contexto, a USG poderia ser de grande valor no monitoramento hepático, uma vez que já está consagrada como um método acessível, de baixo custo e bastante útil na avaliação de alterações hepáticas e das vias biliares, tanto agudas como crônicas^(16,26).

Diante do exposto e considerando a emergência de novas ondas e novas variantes, esse estudo visa à identificação e caracterização de alterações hepatobiliares em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave através de USG realizada à beira do leito, correlacionando os achados ecográficos com variáveis clínicas e de mortalidade.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 *Objetivo geral*

Avaliar alterações hepatobiliares através de ultrassonografia em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave e correlacioná-las com desfechos clínicos.

1.2.2 *Objetivos específicos*

- Identificar e caracterizar as alterações hepatobiliares encontradas na ultrassonografia de pacientes hospitalizados com COVID-19 grave.

- Correlacionar os achados ultrassonográficos hepatobiliares com variáveis clínicas, laboratoriais e com o desfecho clínico (óbito ou alta) de pacientes internados com COVID-19 grave.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SARS-CoV-2, COVID-19 e “TEMPESTADE DE CITOCINAS”

A COVID-19 é uma pandemia provocada pelo vírus SARS-CoV-2, um microrganismo da família *Coronaviridae*, a qual recebe este nome pelo seu aspecto em forma de coroa^(27,28). Este não é o primeiro coronavírus a causar impacto significativo na saúde humana. Outros dois coronavírus foram responsáveis por síndromes respiratórias em humanos com alta taxa de mortalidade: o SARS-CoV-1 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*), responsável pelo surto de Síndrome Respiratória Aguda Grave (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS) em 2003, e o MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) responsável pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio em 2012. SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2 compartilham similaridades em seu genoma, incluindo o mecanismo de entrada na célula hospedeira, através dos receptores da ECA2^(2,28–33).

O SARS-CoV-2 pode ser transmitido por secreções respiratórias, bem como pelo contato com objetos e com superfícies infectadas^(31,34). Quando o vírus infecta indivíduos, a proteína *spike* viral (S) se liga ao receptor da ECA2, a qual permite sua entrada nas células hospedeiras, tais quais as células epiteliais nasais, brônquicas e pneumócitos^(31,34–36). A proteína S passa por um processo adicional de ativação pela protease TMPRSS2 (*transmembrane protease serine 2*), uma protease celular que auxilia a infecção celular pelo vírus. Os receptores ECA2 são amplamente distribuídos pelo organismo, incluindo as vias aéreas, endotélio vascular, rins, pâncreas, sistema nervoso, aparelho gastrointestinal e no sistema hepatobiliar^(18,24,31,34,35).

A ECA2 tem o papel de converter a angiotensina 2 (Ang II), que é a forma ativa da angiotensina, em angiotensina 1-7 (Ang 1-7). Esse processo é essencial para equilibrar o sistema renina-angiotensina (SRA), contribuindo para a proteção contra danos nos tecidos. O SRA possui múltiplas funções fisiológicas, incluindo a mediação da homeostase de fluidos/eletrólitos e a manutenção do tônus vascular via receptor do tipo 1 de angiotensina (AT1R) em órgãos vitais (rins, músculo liso vascular, pulmão, coração, cérebro, adrenais, glândula pituitária e fígado)^(4,37,38).

Além do SRA sistêmico, ele possui funções fisiológicas no nível "local" dos tecidos e até mesmo no nível "intracelular" no coração, pulmão, cérebro, rim, fígado, intestino e outros órgãos do sistema digestivo^(37,39). O SRA tecidual está envolvido principalmente na regulação cardiovascular e em processos inflamatórios, bem como na apoptose, no crescimento, na migração e na diferenciação celular. O SRA

intracelular está envolvido nas vias de sinalização intracelular; Ang II estimula a produção de espécies reativas de oxigênio e aumento de citocinas pró-inflamatórias como IL-6, quimiocinas e moléculas de adesão, amplificando o ciclo inflamatório^(37,39).

Quando o SARS-CoV-2 se liga ao receptor da ECA2, há uma diminuição na produção de Ang 1-7, podendo favorecer as complicações pró-inflamatórias e cardiovasculares^(4,37,38). O fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6) são moléculas que participam do recrutamento de células fagocitárias e têm sua expressão limitada pela ECA2^(37,38,40). Por isso, acredita-se que na COVID-19 pode haver uma elevação do número de macrófagos e uma maior expressão das citocinas pró-inflamatórias, uma vez que o vírus SARS-CoV-2 tende a reduzir a disponibilidade de ECA2 no organismo^(37,38,40).

A viremia e a subsequente resposta do hospedeiro contribuem para a inflamação sistêmica e falência de múltiplos órgãos. A resposta inflamatória durante a COVID-19 grave é mediada por um aumento simultâneo de várias citocinas inflamatórias, como interleucinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, TNF- α , interferons (IFN- β , IFN- λ), o que torna difícil identificar o mediador específico da resposta inflamatória⁽³⁴⁾. Devido à liberação de grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias, pode-se atingir um estado de hiperinflamação sistêmica chamado de "tempestade de citocinas"^(34,41).

O vírus, ao entrar na célula, desencadeia uma resposta tanto da imunidade inata quanto da adaptativa. Isso resulta na ativação de células epiteliais, células linfoides inatas como as células *Natural Killer* (NK), e outras células mieloides, que após ativação irão secretar citocinas pró-inflamatórias e agentes quimiotáticos. Substâncias como o interferon tipo I (IFN-I), IFN- γ , TNF e uma variedade de interleucinas - IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15 e IL-18 – atuam para evitar a replicação do vírus, ativar células imunológicas específicas, incluindo macrófagos, células dendríticas e NK^(24,31,42).

Linfócitos T são recrutados e, ao reconhecerem antígenos virais, podem evoluir para células efetoras ou para células T de memória, que proporcionam uma resposta mais específica ao vírus. As células T CD4+, conhecidas como auxiliares, mobilizam células fagocitárias por meio da secreção de citocinas. Já as células T CD8+, ou citotóxicas, identificam e destroem células infectadas pelo vírus. Os linfócitos B desempenham um papel na imunidade adaptativa, formando células de memória e produzindo anticorpos^(4,31,43).

Para que haja uma resposta imune eficaz, é importante a atuação coordenada de citocinas, tanto pró-inflamatórias (incluindo $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IFN-}\gamma$), quanto anti-inflamatórias (dentre elas a IL-10). Uma vez que o patógeno é eliminado, o organismo irá reparar os tecidos e reestabelecer a homeostase^(24,31,41). Entretanto, o SARS-CoV-2 pode induzir a uma excessiva e prolongada resposta imunológica, levando ao aumento de citocinas em alguns indivíduos, culminando com quadros graves. Estudos mostraram que esse estado de hipercitocinemia pró-inflamatório, a “tempestade de citocinas”, é acompanhada por alterações imunopatológicas nos pulmões e pode estar associada a casos de SRAG⁽²⁷⁾. Essa cascata de eventos culmina em maior replicação viral e hipersensibilidade do sistema imune específico, levando à liberação descontrolada de citocinas com subsequente dano tecidual, podendo evoluir com disfunção de múltiplos órgãos e morte^(27,41).

2.2 MANIFESTAÇÕES HEPATOBILIARES

Embora a COVID-19 se apresente mais comumente com manifestações pulmonares, alterações hepáticas podem ser encontradas em 50% a 83% dos indivíduos infectados, as quais podem variar de apresentações assintomáticas a lesões hepáticas graves^(44–47). Existem diversos mecanismos e possíveis causas para a lesão hepática em pacientes com COVID-19; alguns estão diretamente relacionados ao vírus, enquanto outros são inespecíficos. Acredita-se que a lesão hepatobiliar seja multifatorial, podendo estar relacionada a dano hepático direto causado pelo vírus, resposta inflamatória do hospedeiro, alterações hepáticas microvasculares/lesão hipóxico-isquêmica, colangiopatia, efeitos de medicamentos e doenças hepáticas pré-existent^(44–47).

Análises de sequenciamento de RNA em fígados saudáveis mostraram que os níveis de expressão gênica para ECA2 são mais altos nos colangiócitos, em comparação com as células alveolares tipo 2, seguidos por células endoteliais sinusoidais e hepatócitos^(48,49). Estudos mostraram uma taxa de expressão de ECA2 de 59,7% nos colangiócitos, e de 2,6% nos hepatócitos de fígados saudáveis, portanto, a lesão hepática pode resultar de dano viral direto às células epiteliais do ducto biliar, embora o mecanismo exato ainda seja incerto^(20,44). TMPRSS2 e a enzima Furina (uma protease usada na clivagem de proteínas) também são importantes para infecção pelo vírus e apresentaram um perfil amplo de expressão gênica em vários tipos de células hepáticas⁽⁴⁹⁾. Acredita-se ainda que a Furina atue como um possível

mediador da ativação endotelial na COVID-19, podendo estar relacionada ao envolvimento multissistêmico da doença e a um pior prognóstico⁽⁵⁰⁻⁵³⁾.

Vários níveis de evidência utilizando amostras de autópsia sugerem um tropismo do SARS-CoV-2 pelo fígado, incluindo a detecção do RNA viral do SARS-CoV-2 por PCR em 55% a 69% das amostras de fígado^(44,54). Sonzogni *et al* realizaram biópsias hepáticas *post mortem* de 48 pacientes que morreram com insuficiência respiratória por COVID-19, encontrando o SARS-CoV-2 em 15 de 22 amostras em coágulos sanguíneos ou células endoteliais por teste de hibridização *in situ*. Foram observadas ainda alterações vasculares caracterizadas pelo aumento no número e calibre dos ramos da veia porta, trombose luminal parcial ou completa de vasos portais e sinusoidais, bem como fibrose dos tratos portais. Não está claro se essas alterações estão diretamente relacionadas à infecção viral ou secundárias a alterações vasculares após a tempestade de citocinas^(47,55).

Medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19 incluem antibióticos, agentes antivirais, corticosteroides e imunomoduladores, os quais podem causar lesão hepática de maneiras variáveis⁽⁴⁴⁾. Cai Q relatou que o uso de lopinavir/ritonavir aumentou o risco de lesão hepática em quatro vezes⁽⁵⁶⁾. Remdesivir (um análogo de nucleosídeo inibidor da RNA polimerase viral) foi associado a um aumento de 23% nos níveis bioquímicos hepáticos⁽⁵⁷⁾. Elevações de transaminase foram observadas em pacientes tratados com tocilizumabe (inibidores de IL-6)⁽⁵⁸⁾. Uma revisão sistemática relatou a incidência combinada de lesão hepática induzida por drogas em pacientes com COVID-19 em 25,4% dos casos⁽⁵⁹⁾.

A literatura clínica mostra que elevações de ALT e AST são mais comuns em casos graves de COVID-19 do que em casos leves⁽⁶⁰⁾. Um estudo de coorte observacional retrospectivo relatou que testes de função hepática anormais na admissão e durante a hospitalização também podem estar associados a piores desfechos clínicos⁽⁶¹⁾. Zhang *et al* relataram que a maioria dos casos fatais de COVID-19 (até 78%) tinha evidência clínica de lesão hepática⁽⁶²⁾. Considerando a função central do fígado na produção de albumina, reagentes de fase aguda e fatores de coagulação, a alta proporção de casos com lesão hepática sugere que a disfunção hepática desempenha um papel crítico na disfunção de múltiplos órgãos⁽⁶³⁾. Além dos exames laboratoriais, existe uma gama de exames de imagem que podem auxiliar na propedêutica diagnóstica do acometimento hepatobiliar, incluindo exame de

ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética.

2.3 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Desde as fases iniciais até as mais críticas da pandemia de COVID-19, os exames de diagnóstico por imagem exerceram papel fundamental na detecção, classificação e tratamento da doença. Diferentes manifestações pulmonares, que representavam as manifestações clínicas mais comuns, foram detectadas por estudos tomográficos e ultrassonográficos⁽⁶⁴⁾. Através dos exames de imagem, também foi possível avaliar manifestações extrapulmonares: alterações cardiovasculares e complicações por trombose, alterações neurológicas, renais, gastrointestinais e hepatobiliares foram flagradas em exames de ressonância magnética, tomografia computadorizada e ultrassonografia^(5,64,65).

A USG é um método amplamente disponível, não invasivo, de baixo custo, seguro, sem radiação ionizante e que pode ser realizado à beira do leito, principalmente em pacientes de unidade de terapia intensiva (UTI) ou em isolamento⁽⁶⁶⁾. O POCUS (*Point-of-care-ultrasound*), que consiste na performance e interpretação do ultrassom à beira do leito e já vem sendo utilizado desde 1980, tem importante papel na avaliação e condução de pacientes com COVID-19^(28,59,67,68). Além disso, o POCUS evita o deslocamento do paciente para outros setores e minimiza a disseminação nosocomial de doenças⁽⁵⁹⁾.

A USG transabdominal é geralmente o recurso de primeira linha para avaliação de pacientes com suspeita de doença hepática. Um exame rápido e direcionado à beira do leito pode ser importante para encaminhar pacientes selecionados para outras técnicas de imagem, a fim de reduzir exames desnecessários e atrasos diagnósticos⁽⁶⁶⁾. A USG pode detectar alterações morfológicas ou estruturais no fígado e os achados mais comuns em pacientes com COVID-19 são hepatomegalia e esteatose^(15,16,69).

Outros achados de imagem hepatobiliares foram evidenciados em diversos estudos: sinais de lesão hepática aguda (incluindo redução da ecogenicidade do parênquima hepático e aspecto "em céu estrelado"), complicações vasculares hepáticas, edema/espessamento periportal, sinais de colecistite, espessamento parietal da vesícula biliar e proeminência do ducto biliar comum foram frequentes em pacientes com COVID-19^(16,53,66,70).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 LOCAL E POPULAÇÃO DO ESTUDO

Este estudo foi realizado em três hospitais brasileiros na cidade de Recife, Pernambuco, referenciados pelo Governo Local para o atendimento de pacientes com COVID-19: Hospital das Clínicas (HC-UFPE), Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) e Hospital Barão de Lucena (HBL). Foram avaliados pacientes adultos admitidos nas UTIs e enfermarias dos hospitais participantes com diagnóstico de COVID-19. A amostragem foi por conveniência, sendo incluídos os pacientes que atendiam aos critérios de inclusão/exclusão.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes adultos com mais de 18 anos, com RT-PCR positivo para o SARS-CoV-2, internados nos hospitais do estudo.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo pacientes com quadro comprovado de outras doenças inflamatórias ou infecciosas pulmonares não associados a pneumonia viral por SARS-CoV-2, bem como gestantes, pacientes com idade inferior a 18 anos e pacientes com prontuários incompletos.

3.4 DESENHO E PERÍODO DO ESTUDO

Estudo prospectivo, observacional e multicêntrico, realizado no período de julho de 2020 a fevereiro de 2021.

3.5 COLETA DE DADOS

Foram criados formulários específicos para coleta de dados (APÊNDICES A e B), onde foram registrados dados de identificação, sinais e sintomas clínicos, exames laboratoriais, exames de imagem, tratamento e desfecho (óbito ou alta).

As informações clínicas e os exames complementares foram coletados em prontuários eletrônicos e/ou prontuários físicos das respectivas instituições, bem como através do aplicativo *UTI control*.

Os pacientes foram avaliados através de estudo ultrassonográfico dirigido do fígado e da vesícula biliar, realizado à beira do leito.

3.5.1 Ultrassonografia

Todas as ultrassonografias foram realizadas à beira do leito através de aparelhos GE Logic e, com transdutores lineares 12L-RS e convexos 4C-RS da General Electric®, por três médicas radiologistas (com 4-10 anos de experiência), sendo os pacientes examinados por pelo menos duas radiologistas no momento do exame. As médicas estavam cientes da positividade do RT-PCR para SARS-CoV-2 dos participantes avaliados, porém cegas em relação aos demais dados clínicos e laboratoriais.

O protocolo de USG hepatobiliar incluiu a avaliação do fígado, ductos biliares intra-hepáticos, ductos biliares extra-hepáticos e vesícula biliar. A avaliação dessas estruturas foi realizada através de escala de cinza e estudo color Doppler, sendo realizadas varreduras nos eixos transversal e longitudinal, à procura das seguintes alterações: sinais de doença hepática de depósito de gordura, sinais de doença hepática crônica, proeminência/espessamento de planos periportais, hepatomegalia, sinais de colestase, espessamento da parede da vesícula biliar, presença de cálculos biliares e ascite. Foram especificados critérios durante a realização da USG e durante a revisão das imagens visando à redução de observações falso-positivas e sujeitas a subjetividade: (a) esteatose hepática foi definida como aumento da ecogenicidade parenquimatosa com obscurecimento de planos periportais e atenuação do feixe acústico posterior; (b) hepatomegalia foi considerada quando comprimento do lobo hepático direito maior que 15,5 cm, excetuando-se os casos favoráveis à variante anatômica “lobo de Riedel”; (c) distensão da vesícula biliar foi definida quando dimensão transversa > 4 cm; (d) sinais de doença hepática crônica compreenderam contornos micro ou macrolobulados, com sinais de redistribuição volumétrica do fígado ou redução de suas dimensões, (e) colestase quando debris ecogênicos sem sombra acústica posterior encontravam-se acumulados no interior da vesícula; e (f) espessamento parietal da vesícula biliar quando espessura > 3 mm em uma vesícula adequadamente distendida⁽⁶⁾.

Os dados ultrassonográficos foram armazenados em dispositivos eletrônicos locais dos pesquisadores e avaliados posteriormente em ambiente clinicorradiológico com os demais membros da equipe de pesquisa. Os achados só foram incluídos no estudo quando observados por pelo menos duas das três pesquisadoras e todas as discrepâncias em relação à interpretação inicial dos dados foram resolvidas em consenso.

3.5.2 Dados clínicos, laboratoriais e demográficos

Após revisão dos dados de imagem, foram coletados dados clínicos, laboratoriais e demográficos em prontuários eletrônicos e em prontuários físicos, de forma cega aos achados de imagem, sendo posteriormente revisados pelas três radiologistas.

As seguintes comorbidades foram avaliadas: hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), doença arterial coronariana (DAC), pneumopatias crônicas (DPOC/asma), história de acidente vascular encefálico (AVE) prévio ou no internamento, trombose venosa profunda (TVP), doença hepática crônica, doença linfoproliferativa, outras neoplasias, portadores do vírus da imunodeficiência humana, doenças autoimunes e história de nefropatia crônica ou lesão renal aguda no momento da admissão. Lesão renal foi definida quando os valores de creatinina estavam acima dos valores de referência (1,2 mg/dL) ou quando o paciente já possuía o diagnóstico clínico de doença renal.

Os exames laboratoriais analisados foram Proteína C Reativa (PCR), leucograma, contagem de plaquetas, ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase) e creatinina sérica. A avaliação dos resultados dos exames laboratoriais foi realizada de acordo com valores específicos utilizados pelos laboratórios dos hospitais, com os seguintes intervalos normais: contagem de leucócitos de 3.500 a 11.000, plaquetas de 150.000 a 450.000, AST até 34 U/L, ALT até 55 U/L, bilirrubina total até 1,2 mg/dL, INR até 1,2, ureia até 55 mg/dL, creatinina até 1,2 mg/dL, PCR até 5 mg/dL, fibrinogênio até 400 mg/dL e LDH até 220 mg/dL.

Foram coletados dados sobre medidas de suporte: necessidade de suporte de hemodiálise, de ECMO (Circulação Extracorpórea) e de ventilação mecânica (VM). Também foram avaliados os desfechos dos pacientes durante a hospitalização, sendo categorizados como alta hospitalar ou óbito por COVID-19.

3.5.3 Critérios de gravidade da COVID-19

COVID-19 grave foi definida como atendendo a pelo menos um dos seguintes critérios: desconforto respiratório com uma frequência respiratória superior a 30 respirações por minuto, saturação de oxigênio no sangue em repouso abaixo de 93%, necessidade de ventilação mecânica, choque ou falência de múltiplos órgãos.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados demográficos, clínicos e de imagem dos pacientes foram comparados utilizando testes estatísticos. Teste de Mann-Whitney, teste de Fisher (para variáveis categóricas) e Qui-quadrado de independência de Pearson foram realizados, bem como modelos de regressão logística foram utilizados para avaliar conjuntamente as variáveis clinicoradiológicas em associação aos desfechos. $P < 0,05$ foi considerado significativo. Todas as análises estatísticas foram executadas utilizando o software SPSS (versão 20.0).

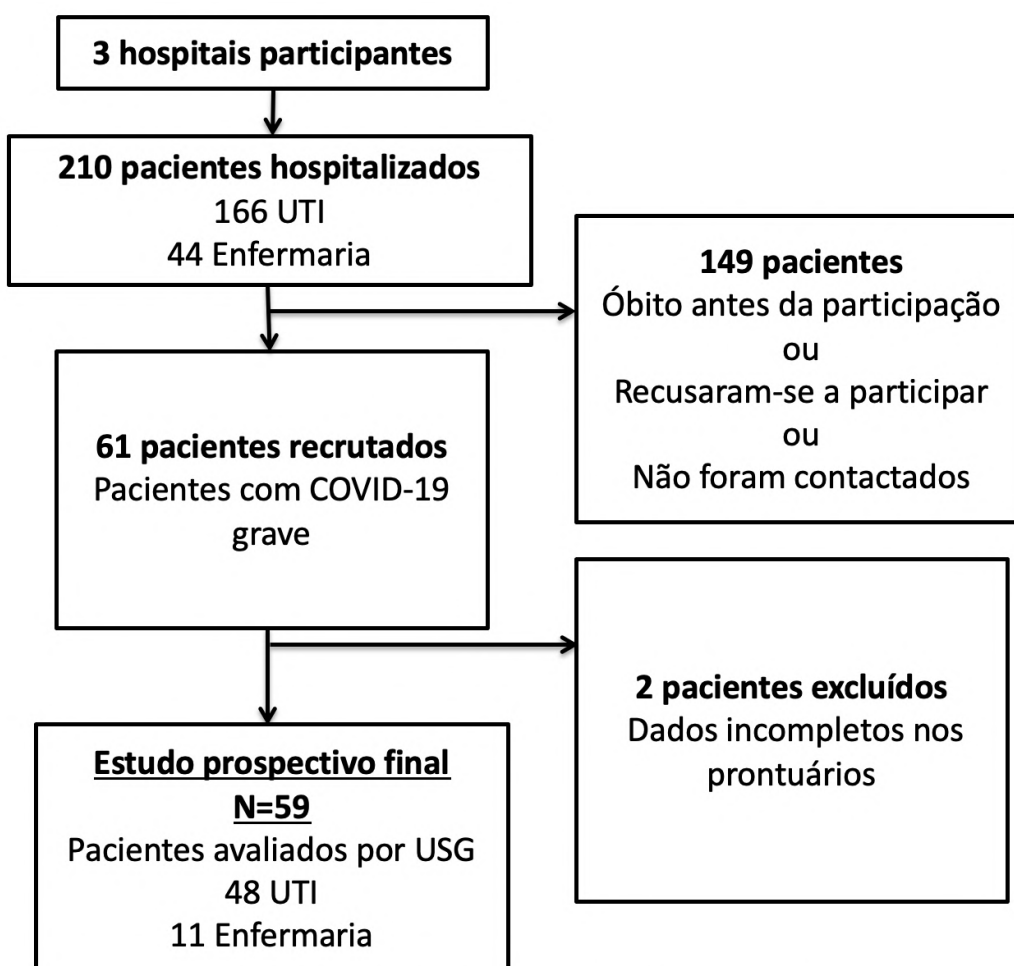
3.7 PROCEDIMENTOS ÉTICOS

O presente estudo faz parte do projeto de pesquisa "Impacto da obesidade na evolução da COVID-19 grave", o qual foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, CAAE: 34736620.6.0000.8807 (ANEXO A). Antes de serem submetidos à USG, os pacientes que se encontravam conscientes e orientados foram convidados a participar do estudo e receberam explicações sobre a pesquisa, sendo lido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (APÊNDICE C). Após aceitarem, esses pacientes eram submetidos ao estudo ultrassonográfico. Pacientes entubados ou inconscientes foram submetidos ao estudo após autorização de familiar responsável.

4 RESULTADOS

Duzentos e dez pacientes com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 foram admitidos nos setores avaliados dos três hospitais, entre os meses de julho de 2020 a fevereiro de 2021, dos quais 166 (79%) foram admitidos na UTI. Entre esses pacientes, 122 (58%) eram homens, com idade média de 60 anos +/-17 anos (variação, 19-99 anos). Dentre estes, 61 pacientes foram selecionados, porém 2 foram excluídos (por apresentarem dados incompletos nos prontuários). Este estudo incluiu 59 pacientes, os quais foram submetidos a USG hepatobiliar, conforme mostrado no fluxograma (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma do estudo prospectivo. COVID-19 = coronavirus disease 2019



Dos 59 pacientes incluídos (idade média de 60 $\pm$ 15 anos), 36 (61%) eram homens, e 48 (81%) estavam em UTI. As características dos pacientes estão na Tabela 1.

Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos pacientes com COVID-19 grave hospitalizados.

Características	Pacientes
No. de pacientes	59
Idade (anos) Média $\pm$ DP	60,8 $\pm$ 15,1
Sexo	
Masculino	36 (61%)
Feminino	23 (39%)
Admissão ao desfecho (dias), Média $\pm$ DP	22,6 $\pm$ 14,6
Comorbidades	
Obesidade	25(46,3%)
Hipertensão	35(59,3%)
Diabetes	35(59,3%)
Doença hepática crônica	11(18,6%)
Nefropatia	25(42,4%)
Asma/DPOC	12(20,3%)
Doença coronariana	6(10,2%)
História de neoplasia	11 (18,6%)
Doença autoimune	1 (2%)
HIV+	3 (6%)
Complicações trombóticas	
História de AVE	6 (10,2%)
AVE no internamento	2 (3,4%)
Tratamento	
Uso de ventilação mecânica	38 (64,4%)
Hemodiálise	24(40,7%)
Desfecho	
Alta	31 (52,5%)
Óbito	28 (47,5%)

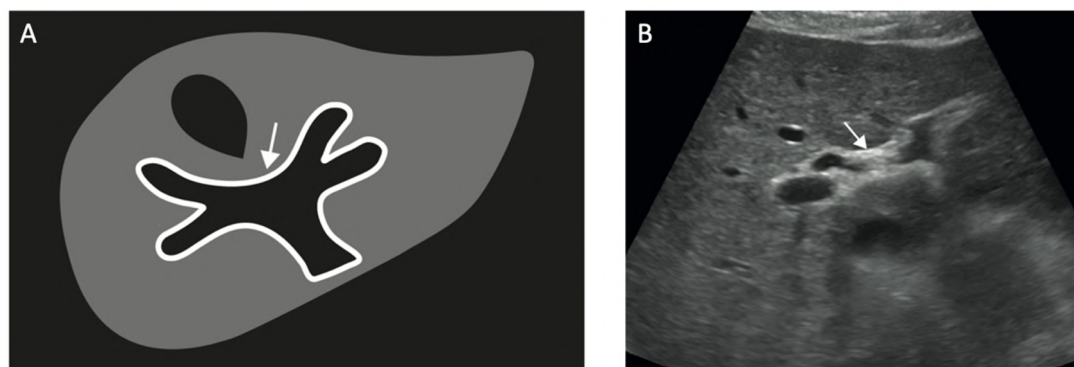
DP = Desvio padrão

Os principais achados ultrassonográficos observados foram: espessamento dos planos periportais (39 pacientes, 66%), esteatose hepática (30 pacientes, 51%), sinais de doença hepática crônica (21 pacientes, 36%), ascite (15 pacientes, 25%) e hepatomegalia (6 pacientes, 10%). As características dos pacientes e os achados ultrassonográficos encontram-se na Tabela 2. As Figuras 2, 3 e 4 mostram alguns desses achados. Espessamento periportal, que foi o achado ecográfico mais comum e está usualmente relacionado a edema ou fibrose periportal, não apresentou associação com alterações laboratoriais da função hepática ($p=0,4$).

Tabela 2: Características dos pacientes e achados ultrassonográficos.

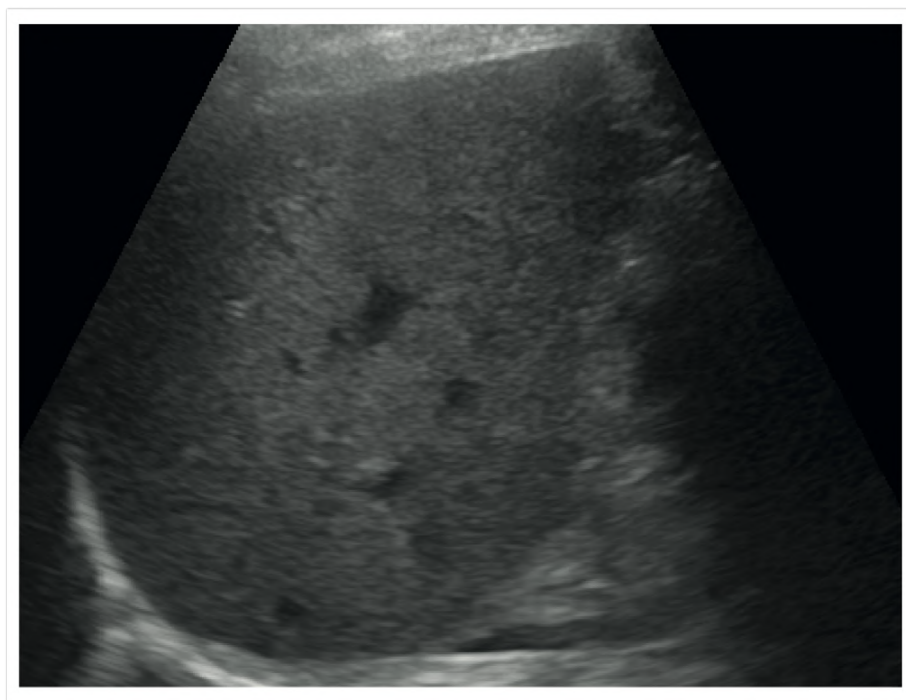
Características dos pacientes		
Variável	Média ± Desvio Padrão ou Frequência	
Idade	60,85 ± 15,1	
Sexo	Masculino 36(61%); Feminino 23(39%)	
Local	UTI 48(81,4%); Enfermaria 11(18,6%)	
Desfecho	Óbito 28(47,5%)	
Mediana do número de dias da admissão hospitalar ao dia da USG	5 (3 a 14)	
Achados ultrassonográficos		
Ascite	15 (35%)	
Esteatose hepática	30 (51%)	
Sinais de doença hepática crônica	21 (36%)	
Sinais de hipertensão portal	8 (14%)	
Espessamento periportal	39 (66%)	
Esplenomegalia	10 (17%)	
Vesícula (52 pacientes analisados)	Cálculos biliares	5 (8,5%)
	Lama biliar	19 (32%)
	Espessamento parietal	9 (15%)

Figura 2: Desenho esquemático e respectiva imagem ultrassonográfica em escala de cinza. Hiperecogenicidade periportal (seta branca) é mostrada no desenho esquemático em **(A)** e vista na ultrassonografia hepática em **(B)** de paciente com COVID-19 internado na UTI.



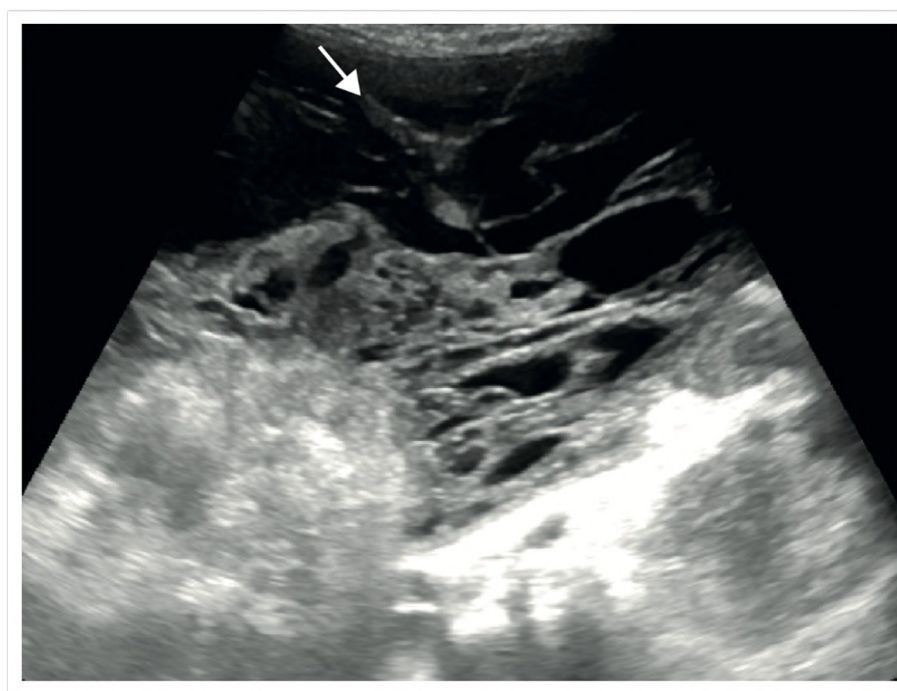
Fonte: Acervo pessoal da autora.

Figura 3: Imagem ultrassonográfica em escala de cinza de paciente com COVID-19. Presença de aumento difuso da ecogenicidade do parênquima hepático, indicando esteatose hepática.



Fonte: Acervo pessoal da autora.

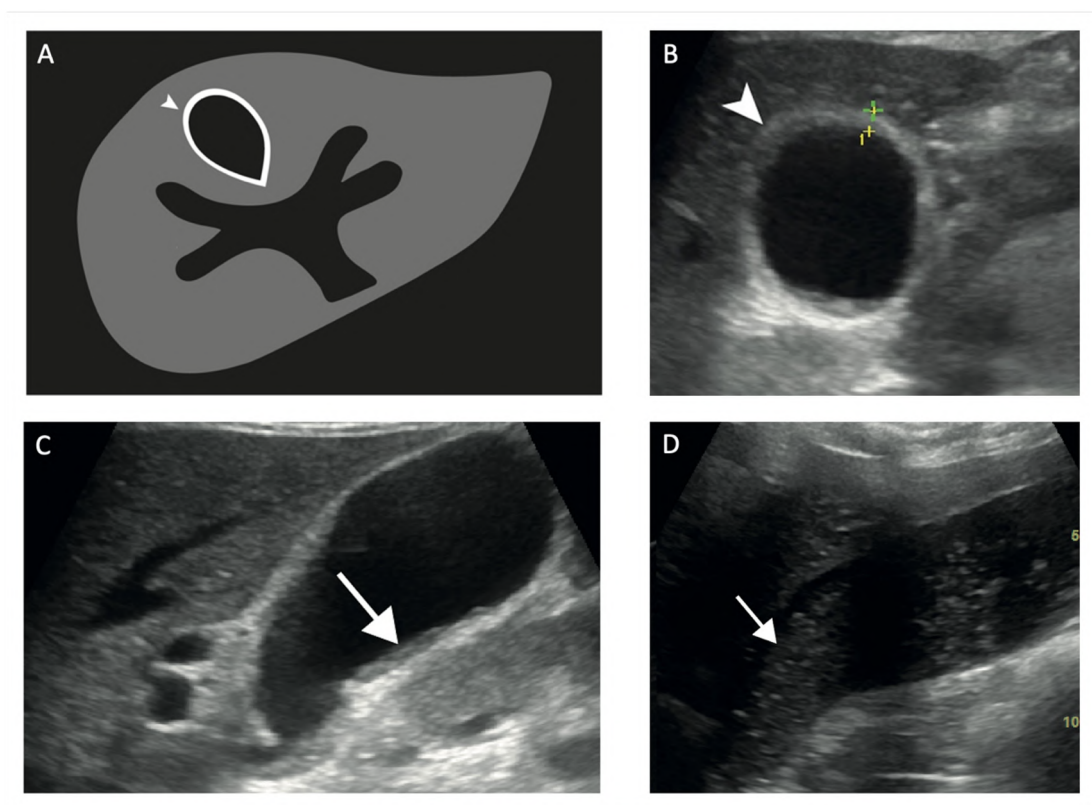
Figura 4: Imagem ultrassonográfica em escala de cinza da escavação pélvica em paciente com COVID-19 grave que mostrou ascite moderada com septações (seta branca).



Fonte: Acervo pessoal da autora.

A vesícula biliar não foi avaliada em 7 pacientes devido a *status* pós-colecistectomia ou por pouca distensão da vesícula no momento do estudo. Dos 52 pacientes analisados, alterações da vesícula biliar - incluindo alterações parietais e de conteúdo biliar (Figura 5) - foram observadas em 22 (42%). Dessas alterações, as principais observadas foram: sinais de colestase em 19 (36%) dos 52 pacientes, espessamento parietal em 9 (17%) e cálculos biliares em 5 (10%). Não foram observados sinais inflamatórios na gordura pericolecística ou sinais de colecistite aguda.

Figura 5: Sinais de alteração biliar em pacientes internados na UTI por COVID-19 grave: **(A)** Representação do espessamento da parede da vesícula biliar no ultrassom. Em **(B)**, observa-se vesícula biliar com paredes espessadas (cabeça de seta). Em **(C)** e **(D)**, presença de conteúdo biliar espesso (seta branca).

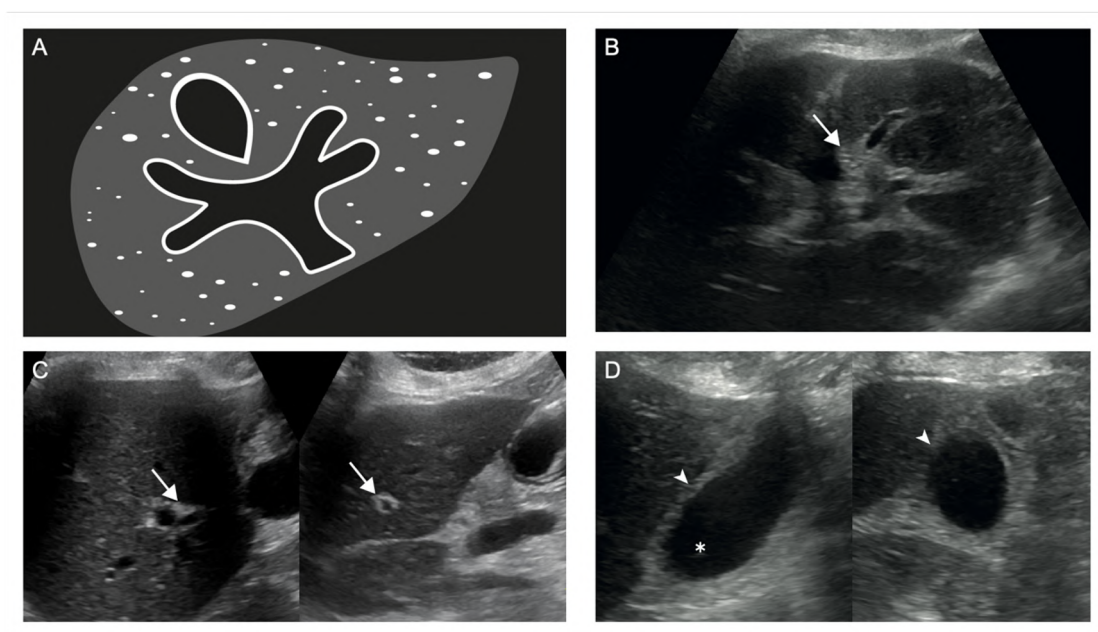


Fonte: Acervo pessoal da autora.

Alterações laboratoriais da função hepática estavam presentes em 29 pacientes, dos quais 28 apresentavam aumento leve a moderado de AST e ALT (<10 vezes o limite superior da normalidade), não sendo evidenciada associação com óbito

($p=0,6$). Um dos pacientes apresentou elevação acentuada de ALT (>10 vezes o limite da normalidade) e evoluiu com óbito, apresentando à USG sinais de hepatite aguda, com parênquima hepático exibindo aspecto de “céu estrelado”, espessamento dos planos periportais, acentuado espessamento parietal da vesícula biliar com sinais de colestase, acompanhados por ascite, sem histórico de hepatopatia crônica prévia (Figura 6).

Figura 6: Mulher de 64 anos com COVID-19, sem histórico de hepatopatia crônica prévia. **(A)** Ilustração representando hipoecogenicidade difusa do parênquima hepático, assumindo aspecto de “céu estrelado”. Em **(B)** e **(C)**, observa-se hiperecogenicidade de planos periportais (seta branca), além de hipoecogenicidade difusa do parênquima hepático. Em **(D)**, há espessamento parietal da vesícula biliar (cabeça de seta) e sinais de colestase (asterisco) vistas em corte longitudinal e axial da vesícula.



Fonte: Acervo pessoal da autora.

Em relação aos achados ultrassonográficos da vesícula biliar nos pacientes hospitalizados com COVID-19, observou-se que alterações na vesícula biliar estavam associadas a uma maior mortalidade: 16 dos 22 pacientes (73%) com alterações parietais ou no conteúdo biliar foram a óbito ($p= 0,005$). De 19 pacientes que apresentaram sinais de colestase, 13 (68%) faleceram ($p=0,05$); 8 (89%) dos 9 pacientes com espessamento parietal da vesícula biliar também evoluíram com óbito ($p=0,02$). Espessamento da vesícula biliar não esteve associado a alterações laboratoriais da função hepática ($p=0,4$). Não foi evidenciada associação entre mortalidade e presença de cálculos biliares ($p=1,0$).

Trinta e oito (64%) dos 59 pacientes necessitaram de ventilação mecânica, dos quais 58% (22 de 38) eram homens. Das alterações ecográficas avaliadas, observou-se que pacientes com espessamento periportal e sinais de colestase tiveram maior necessidade de ventilação mecânica: 29 (74%) dos pacientes com espessamento periportal e 16 (84%) dos pacientes com colestase ($p=0,02$ e $p=0,03$, respectivamente). Em relação ao desfecho, 28 (47%) pacientes foram a óbito, sendo que 17 (61%) eram do sexo masculino.

Na Tabela 3 são mostradas as análises univariadas para achados ultrassonográficos e dados dos pacientes com morte como desfecho.

Tabela 3: Variáveis clinicorradiológicas e suas associações com desfecho.

Achados ultrassonográficos		Desfecho		p-valor
		ALTA (%)	ÓBITO (%)	
Ascite	Sim	6 (40,0)	9 (60,0)	0,260(*)
	Não	25 (56,8)	19 (43,2)	
Esteatose hepática	Sim	18 (60,0)	12 (40,0)	0,243(*)
	Não	13 (44,8)	26 (55,2)	
Sinais de doença hepática crônica	Sim	9 (42,9)	12 (57,1)	0,268(*)
	Não	22 (57,9)	16 (42,1)	
Hipertensão portal	Sim	2 (25,0)	6 (75,0)	0,134(**)
	Não	29 (56,9)	22 (43,1)	
Espessamento periportal	Sim	18 (46,2)	21 (53,8)	0,170(*)
	Não	13 (65,0)	7 (35,0)	
Cálculos biliares	Sim	2 (40,0)	3 (60,0)	1,000(**)
	Não	23 (50,0)	23 (50,0)	
Lama biliar	Sim	6 (31,6)	13 (68,4)	0,055(*)
	Não	19 (59,4)	13 (40,6)	
Espessamento da parede da vesícula biliar	Sim	1 (11,1)	8 (88,9)	0,024(**)
	Não	24 (57,1)	19 (42,9)	
Esplenomegalia	Sim	6 (60,0)	4 (40,0)	0,607
	Não	24 (51,1)	23 (48,9)	

Achados laboratoriais		Desfecho		p-valor
		ALTA (%)	ÓBITO (%)	
Proteína C reativa	Sim	23 (47,9)	25 (52,1)	(**)0,610
	Não	3 (75,0)	1 (25,0)	
Leucograma alterado	Sim	10 (37,0)	17 (63,0)	(*)0,016
	Não	17 (70,8)	7 (29,2)	
Contagem de plaquetas alterada	Sim	6 (33,3)	12 (66,7)	(*)0,038
	Não	21 (63,6)	12 (36,4)	
Creatinina alterada	Sim	10 (35,7)	18 (62,3)	(*)0,019
	Não	17 (68,0)	8 (32,0)	
Enzimas hepáticas alteradas	Sim	14 (48,3)	15 (51,7)	(*)0,644
	Não	11 (55,0)	9 (45,0)	
Comorbidades		Desfecho		p-valor
		ALTA (%)	ÓBITO (%)	
Obesidade	Sim	13 (52,0)	12 (48,0)	(*)0,984
	Não	15 (51,7)	14 (48,3)	
Necessidade de hemodiálise	Sim	7 (29,2)	17 (70,8)	(*)0,003
	Não	24 (68,6)	11 (31,4)	
Presença de trombose venosa profunda	Sim	10 (50,0)	10 (50,0)	(*)0,779
	Não	21 (53,8)	18 (46,2)	
Hepatopatia prévia	Sim	6 (54,5)	5 (45,5)	(*)0,883
	Não	25 (52,1)	23 (47,9)	

Legenda: *- Teste Chi-quadrado. **- Teste exato de Fisher.

5 DISCUSSÃO

Este estudo retratou alterações ultrassonográficas hepatobiliares em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave. Espessamento periportal, esteatose hepática, sinais de doença hepática crônica, ascite, hepatomegalia, colestase, espessamento da parede da vesícula biliar e cálculos biliares foram os principais achados. A colestase e o espessamento da parede da vesícula biliar foram associados a uma maior mortalidade por COVID-19 grave.

O espessamento dos planos periportais foi o achado mais comum na USG abdominal dos pacientes com COVID-19 grave, não sendo observada correlação com alterações de enzimas hepáticas. Espessamento periportal é um achado ecográfico que, no contexto de doença aguda, está geralmente relacionado a edema periportal, e já foi relatado em estudos de imagem por ressonância magnética e tomografia computadorizada^(5,71,72). Estudos de USG corroboram os achados da nossa pesquisa: edema periportal foi um achado ultrassonográfico comum em crianças com COVID-19 e Síndrome Inflamatória Multissistêmica Pediátrica (SIM-P)⁽⁷³⁾. O edema periportal pode ser encontrado em hepatites agudas de diversas etiologias, na doença veno-oclusiva e em processos congestivos⁽²⁶⁾. Estudos histológicos *post mortem* evidenciaram congestão centrolobular como achado mais frequente em pacientes com COVID-19, possivelmente atribuído a choque; infiltrado linfocítico na zona periportal também foi encontrado em várias análises⁽⁷⁴⁾. Tais alterações histológicas podem estar relacionadas a esse achado de imagem.

Esteatose hepática foi ecograficamente frequente em mais da metade dos pacientes do nosso estudo, também já tendo sido relatada na literatura através de estudos seccionais e histológicos de pacientes com COVID-19 grave^(5,17,71,74,75). A associação entre gravidade da COVID-19 e acúmulo de gordura corpórea, inclusive visceral, foi tema de diversos estudos^(17,24,75). A COVID-19 causa dano hepatocelular, resultando em esteatose leve, inflamação lobular e portal, bem como áreas de apoptose e necrose⁽⁶⁶⁾. Biópsias hepáticas *post mortem* de pacientes com COVID-19 mostraram esteatose microvesicular moderada e atividade lobular e portal leve, indicando que a lesão poderia ter sido causada pela infecção por SARS-CoV-2 ou por lesão hepática induzida por drogas⁽⁷⁶⁾. Se essa lesão hepática é causada pelo próprio vírus ou devido a uma resposta inflamatória grave com dano hepático, sepse, falência de múltiplos órgãos ou toxicidade por drogas, ainda não é bem compreendido⁽⁴⁵⁾.

Sinais de doença hepática crônica, ascite e hepatomegalia também foram observados^(5,15,16,75), sendo achados inespecíficos que podem estar relacionados a condições prévias, agravadas ou mesmo adquiridas após a COVID-19. Estudos iniciais que precederam à COVID-19 encontraram um aumento superior a 30 vezes na expressão de ECA2 no fígado de pacientes com cirrose por vírus da hepatite C em comparação com indivíduos saudáveis^(49,77). Pacientes com cirrose têm taxas particularmente altas de descompensação hepática e morte após a infecção por SARS-CoV-2. Os possíveis mecanismos patogênicos que ligam a cirrose à doença pulmonar grave da COVID-19 incluem aumento da inflamação sistêmica, disfunção imune associada à cirrose, coagulopatia e disbiose intestinal⁽⁴⁹⁾. Hepatomegalia foi um achado comum, encontrado em associação a outros sinais de lesão hepática aguda, a exemplo do espessamento parietal da vesícula biliar^(15,16,66).

Colestase, espessamento parietal da vesícula e cálculos biliares foram relatados em pacientes com COVID-19^(15,16,72,73,75,78,79). Essas anormalidades biliares também foram identificadas em nosso estudo, observando-se que pacientes com colestase e espessamento parietal da vesícula biliar tiveram uma maior mortalidade. Indivíduos com colestase também tiveram uma maior necessidade de ventilação mecânica. Colestase com *plugs* de bile nos canalículos e pleomorfismo nuclear de colangiócitos, observados em autópsias de pacientes com COVID-19 grave, podem estar relacionados a estas alterações ecográficas^(72,74). Não houve associação entre os achados biliares e o aumento das enzimas hepáticas.

Alguns trabalhos discutem a possibilidade de o SARS-CoV-2 estar associado a manifestações agudas na vesícula biliar, mimetizando ou mesmo desencadeando quadros de colecistite aguda^(78–81). Há hipóteses de que essas alterações possam estar relacionadas a uma resposta inflamatória exacerbada do organismo e trombose vascular⁽⁷⁹⁾, ou mesmo a tropismo do vírus pelos colangiócitos^(78–81). Na nossa casuística, não foram encontrados achados sugestivos de colecistite aguda, apesar de terem sido evidenciadas outras alterações na vesícula biliar, como espessamento da parede e colestase.

O espessamento parietal da vesícula biliar não está exclusivamente associado a distúrbios primários biliares, e pode ser observado em pacientes com hepatite, dengue, sepse e inflamação extracolecística. Os mecanismos fisiopatológicos ainda precisam ser esclarecidos; no entanto, acredita-se que envolvam aumento da

permeabilidade capilar, pressão venosa portal elevada, hipertensão sistêmica, pressão osmótica reduzida, extensão de processos inflamatórios, resposta imune ou uma combinação desses fatores^(82–85).

Algumas limitações foram encontradas neste estudo, incluindo o tamanho da amostra que foi restrito devido ao tempo considerável necessário para vestir e remover os equipamentos de proteção individual, além dos protocolos rigorosos para minimizar o risco de transmissão para a equipe durante o exame de USG de pacientes com COVID-19 grave. Houve ainda dificuldade de conseguir acesso ecográfico adequado em alguns pacientes devido a aparelhos de monitorização, instabilidade clínica e posição prona. Alguns dados não estavam presentes nos prontuários, limitando a correlação clinicorradiológica. Também não houve um grupo controle, uma vez que o estudo foi realizado em hospitais referenciados para COVID-19, além de a pandemia ter obrigado os serviços de saúde a se adaptarem às demandas crescentes por leitos, causando queda no número de hospitalizações por outras patologias. No entanto, apesar desses desafios, o estudo conseguiu documentar manifestações abdominais em pacientes com COVID-19 grave.

6 CONCLUSÃO

Este estudo retratou através da USG as alterações hepatobiliares de pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, analisando sua associação com mortalidade e variáveis clínicas. Espessamento periportal, esteatose hepática, sinais de hepatopatia crônica, ascite, hepatomegalia, colestase, espessamento parietal da vesícula biliar e cálculos biliares foram os principais achados de imagem.

Os resultados deste trabalho corroboram os dados da literatura, que observaram alterações hepatobiliares em pacientes com COVID-19 grave. Em nosso estudo foi ainda observado que pacientes com colestase e espessamento parietal da vesícula biliar tiveram uma maior mortalidade por COVID-19. Esses achados ultrassonográficos podem ser usados como um fator prognóstico.

Do ponto de vista clínico, os achados do ultrassom podem auxiliar na rápida identificação e vigilância meticulosa da função hepática, bem como no desenvolvimento de tratamento direcionado e medidas de proteção em pacientes com COVID-19 grave.

Embora a fisiopatologia dessas manifestações abdominais ainda não esteja bem definida, é importante a identificação dessas alterações, uma vez que podem estar associadas a maior gravidade do quadro ou mesmo a um maior risco de óbito. Estudos subsequentes poderão trazer informações adicionais sobre a natureza destas associações.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet]. Vol. 16, Retrieved March. 2020 [cited 2021 Sep 24]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb;382(8):727–33.
3. Behzad S, Aghaghazvini L, Radmard A, Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: radiologic and clinical overview. *Clin Imaging*. 2020 Oct;66:35–41.
4. Brandão SCS, Godoi ETAM, Ramos J de OX, Melo LMMP de, Sarinho ESC. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *J Vasc Bras*. 2020;19.
5. Revzin M, Raza S, Srivastava N, Warshawsky R, D'agostino C, Malhotra A, et al. Multisystem imaging manifestations of COVID-19, Part 2: from cardiac complications to pediatric manifestations. *Radiographics*. 2020;40(7):1866–92.
6. Bhayana R, Som A, Li MD, Carey DE, Anderson MA, Blake MA, et al. Abdominal imaging findings in COVID-19: preliminary observations. *Radiology*. 2020 Oct;297(1):E207–15.
7. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2020 Jun;18(7):1636–7.
8. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Oct 29];159(1):81–95. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
9. Cholankeril G, Podboy A, Aivaliotis VI, Tarlow B, Pham EA, Spencer SP, et al. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Early Experience From California. *Gastroenterology*. 2020 Aug;159(2):775–7.
10. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;5(5):428–30.

11. de Barry O, Mekki A, Diffre C, Seror M, El Hajjam M, Carlier R-Y. Arterial and venous abdominal thrombosis in a 79-year-old woman with COVID-19 pneumonia. Vol. 15, *Radiology case reports*. Netherlands; 2020. p. 1054–7.
12. Horvat N, Pinto PVA, Araujo-Filho J de AB, Santos JMMM, Dias AB, Miranda JA, et al. Abdominal gastrointestinal imaging findings on computed tomography in patients with COVID-19 and correlation with clinical outcomes. *Eur J Radiol open*. 2021;8:100326.
13. Singh P, Singh SP, Verma AK, Raju SN, Parihar A. A Systematic Review of Abdominal Imaging Findings in COVID-19 Patients. *Visc Med [Internet]*. 2021 Aug 26 [cited 2021 Oct 29];1–12. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/518473>
14. Barkmeier DT, Stein EB, Bojicic K, Otemuyiwa B, Vummidi D, Chughtai A, et al. Abdominal CT in COVID-19 patients: incidence, indications, and findings. *Abdom Radiol (New York)*. 2021 Mar;46(3):1256–62.
15. Abdelmohsen MA, Alkandari BM, Gupta VK, ElBeheiry AA. Diagnostic value of abdominal sonography in confirmed COVID-19 intensive care patients. Vol. 51, *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2020.
16. Spogis J, Hagen F, Thaiss WM, Hoffmann T, Malek N, Nikolaou K, et al. Sonographic findings in coronavirus disease-19 associated liver damage. *PLoS One*. 2021;16(2):e0244781.
17. Lopez-Mendez I, Aquino-Matus J, Gall SM-B, Prieto-Nava JD, Juarez-Hernandez E, Uribe M, et al. Association of liver steatosis and fibrosis with clinical outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Ann Hepatol*. 2021;20:100271.
18. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185–92.
19. Zhao B, Ni C, Gao R, Wang Y, Yang L, Wei J, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. Vol. 11, *Protein & cell*. Germany; 2020. p. 771–5.
20. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection [Internet]. *bioRxiv*; 2020. Available from: <https://europepmc.org/article/PPR/PPR111788>
21. Dong Z-Y, Xiang B-J, Jiang M, Sun M-J, Dai C. The Prevalence of

- Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2021 Jan;55(1):67–76.
22. Rovas A, Osiaevi I, Buscher K, Sackarnd J, Tepasse P-R, Fobker M, et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis*. 2021 Feb;24(1):145–57.
 23. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020 Aug;41(32):3038–44.
 24. Brandão SCS, Godoi ETAM, Cordeiro LH de O, Bezerra CS, Ramos J de OX, Arruda GFA de, et al. COVID-19 and obesity: the meeting of two pandemics. *Arch Endocrinol Metab*. 2020 Dec;(AHEAD).
 25. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct;20(10):1135–40.
 26. Tirumani SH, Shanbhogue AKP, Vikram R, Prasad SR, Menias CO. Imaging of the porta hepatis: spectrum of disease. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 2014;34(1):73–92.
 27. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘Cytokine Storm’ in COVID-19.’ Vol. 80, *Journal of Infection*. 2020. p. 607–13.
 28. Fan Y, Zhao K, Shi Z-L, Zhou P. Bat Coronaviruses in China. *Viruses*. 2019 Mar;11(3).
 29. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2022;20(5):270–84. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00713-0>
 30. Wertheim JO, Chu DKW, Peiris JSM, Kosakovsky Pond SL, Poon LLM. A Case for the Ancient Origin of Coronaviruses. *J Virol*. 2013 Jun;87(12):7039–45.
 31. Baek WK, Sohn S-Y, Mahgoub A, Hage R. A Comprehensive Review of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Cureus*. 2020 May;12(5):e7943.
 32. Kooraki S, Hosseiny M, Myers L, Gholamrezanezhad A. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol*. 2020 Apr;17(4):447–51.
 33. Narayanan SA, Jamison DA, Guarnieri JW, Zaksas V, Topper M, Koutnik AP,

- et al. A comprehensive SARS-CoV-2 and COVID-19 review, Part 2: host extracellular to systemic effects of SARS-CoV-2 infection. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2024;32(1):10–20. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41431-023-01462-1>
34. Zhu Y, Sharma L, Chang D. Pathophysiology and clinical management of coronavirus disease (COVID-19): a mini-review. *Front Immunol* [Internet]. 2023;14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1116131>
 35. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr;181(2):271–280.e8.
 36. Glowacka I, Bertram S, Muller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, et al. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. *J Virol*. 2011 May;85(9):4122–34.
 37. Iwasaki M, Saito J, Zhao H, Sakamoto A, Hirota K, Ma D. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation*. Springer; 2020.
 38. Banu N, Panikar SS, Leal LR, Leal AR. Protective role of ACE2 and its downregulation in SARS-CoV-2 infection leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic implications. Vol. 256, *Life Sciences*. Elsevier; 2020. p. 117905.
 39. Kumar R, Singh VP, Baker KM. The intracellular renin-angiotensin system: a new paradigm. *Trends Endocrinol Metab*. 2007 Jul;18(5):208–14.
 40. Patel VB, Mori J, McLean BA, Basu R, Das SK, Ramprasath T, et al. ACE2 deficiency worsens epicardial adipose tissue inflammation and cardiac dysfunction in response to diet-induced obesity. *Diabetes*. 2016 Jan;65(1):85–95.
 41. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537.
 42. Hirano T, Murakami M. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. *Immunity*. 2020 May;52(5):731–3.

43. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. Vol. 20, *Nature Reviews Immunology*. Nature Research; 2020. p. 363–74.
44. Ekpanyapong S, Reddy KR. Liver and Biliary Tract Disease in Patients with Coronavirus disease-2019 Infection. *Gastroenterol Clin* [Internet]. 2023 Mar 1;52(1):13–36. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2022.09.001>
45. Sharma A, Jaiswal P, Kerakhan Y, Saravanan L, Murtaza Z, Zergham A, et al. Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients - A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2021;21:100273.
46. Wu Y, Ma Z, Guo X, Li H, Tang Y, Meng H, et al. Characteristics and in-hospital outcomes of COVID-19 patients with abnormal liver biochemical tests. *Ann Hepatol* [Internet]. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-annals-hepatology-16-articulo-characteristics-in-hospital-outcomes-covid-19-patients-S166526812100048X>
47. Thandassery RB, Dranoff JA, Perisetti A, Taddei T. COVID-19 and the liver: a narrative review of the present state of knowledge. *Transl Gastroenterol Hepatol* Vol 7 (October 25, 2022) *Transl Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020; Available from: <https://tgh.amegroups.org/article/view/6498>
48. Pirola CJ, Sookoian S. SARS-CoV-2 virus and liver expression of host receptors: Putative mechanisms of liver involvement in COVID-19. Vol. 40, *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. United States; 2020. p. 2038–40.
49. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS, Moon AM, Stamataki Z, Wong VW, et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021;18(5):348–64. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00426-4>
50. Ganesan SK, Venkatratnam P, Mahendra J, Devarajan N. Increased mortality of COVID-19 infected diabetes patients: role of furin proteases. *Int J Obes* [Internet]. 2020;44(12):2486–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41366-020-00670-9>
51. Adu-Agyeiwaah Y, Grant MB, Obukhov AG. The Potential Role of Osteopontin and Furin in Worsening Disease Outcomes in COVID-19 Patients with Pre-Existing Diabetes. *Cells* [Internet]. 2020;9(11). Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/11/2528>

52. Langnau C, Rohlfing A-K, Gekeler S, Günter M, Pöschel S, Petersen-Urbe Á, et al. Platelet Activation and Plasma Levels of Furin Are Associated With Prognosis of Patients With Coronary Artery Disease and COVID-19. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2021;41(6):2080–96. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/ATVBAHA.120.315698>
53. AbdelMassih AF, Ye J, Kamel A, Mishriky F, Ismail H-A, Ragab HA, et al. A multicenter consensus: A role of furin in the endothelial tropism in obese patients with COVID-19 infection. *Obes Med* [Internet]. 2020;19:100281. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2451847620301019>
54. Lagana SM, Kudose S, Iuga AC, Lee MJ, Fazlollahi L, Remotti HE, et al. Hepatic pathology in patients dying of COVID-19: a series of 40 cases including clinical, histologic, and virologic data. *Mod Pathol* [Internet]. 2020;33(11):2147–55. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0893395222004380>
55. Sonzogni A, Previtali G, Seghezzi M, Grazia Alessio M, Gianatti A, Licini L, et al. Liver histopathology in severe COVID 19 respiratory failure is suggestive of vascular alterations. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2020 Sep;40(9):2110–6.
56. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol* [Internet]. 2020;73(3):566–74. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882782030218X>
57. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;382(24):2327–36. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007016>
58. Marra F, Smolders EJ, El-Sherif O, Boyle A, Davidson K, Sommerville AJ, et al. Recommendations for Dosing of Repurposed COVID-19 Medications in Patients with Renal and Hepatic Impairment. *Drugs R D* [Internet]. 2021;21(1):9–27. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40268-020-00333-0>
59. Kulkarni A V, Kumar P, Tevethia HV, Premkumar M, Arab JP, Candia R, et al. Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19. *Aliment Pharmacol & Ther* [Internet]. 2020;52(4):584–99. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.15916>

60. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
61. Hundt MA, Deng Y, Ciarleglio MM, Nathanson MH, Lim JK. Abnormal Liver Tests in COVID-19: A Retrospective Observational Cohort Study of 1,827 Patients in a Major U.S. Hospital Network. *Hepatology*. 2020 Oct;72(4):1169–76.
62. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235458.
63. Shih AR, Misdraji J. COVID-19: gastrointestinal and hepatobiliary manifestations. *Hum Pathol*. 2023 Feb;132:39–55.
64. Lombardi A, De Luca M, Fabiani D, Sabatella F, Del Giudice C, Caputo A, et al. Ultrasound during the COVID-19 Pandemic: A Global Approach. *J Clin Med* [Internet]. 2023;12(3). Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/3/1057>
65. Revzin M V., Raza S, Warshawsky R, D'agostino C, Srivastava NC, Bader AS, et al. Multisystem imaging manifestations of covid-19, part 1: Viral pathogenesis and pulmonary and vascular system complications. *Radiographics*. 2020;40(6):1574–99.
66. Ippolito D, Maino C, Vernuccio F, Cannella R, Inchingolo R, Dezio M, et al. Liver involvement in patients with COVID-19 infection: A comprehensive overview of diagnostic imaging features. *World J Gastroenterol*. 2023 Feb;29(5):834–50.
67. Zhang L, Wang B, Zhou J, Kirkpatrick J, Xie M, Johri AM. Bedside Focused Cardiac Ultrasound in COVID-19 from the Wuhan Epicenter: The Role of Cardiac Point-of-Care Ultrasound, Limited Transthoracic Echocardiography, and Critical Care Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2020;33(6):676–82. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0894731720302157>
68. Abrams ER, Rose G, Fields JM, Esener D. Point-of-Care Ultrasound in the Evaluation of COVID-19. *J Emerg Med* [Internet]. 2020;59(3):403–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0736467920305813>
69. Radzina M, Putrins DS, Micena A, Vanaga I, Kolesova O, Platkajis A, et al. Post-COVID-19 Liver Injury: Comprehensive Imaging With Multiparametric Ultrasound. *J ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 2022

- Apr;41(4):935–49.
70. Su Y-J, Chang C-W, Chen M-J, Lai Y-C. Impact of COVID-19 on liver. *World J Clin cases*. 2021 Sep;9(27):7998–8007.
 71. Medeiros AK, Barbisan CC, Cruz IR, de Araújo EM, Libânio BB, Albuquerque KS, et al. Higher frequency of hepatic steatosis at CT among COVID-19-positive patients. *Abdom Radiol (New York)*. 2020 Sep;45(9):2748–54.
 72. Kanmaniraja D, Kurian J, Holder J, Gunther MS, Chernyak V, Hsu K, et al. Review of COVID-19, part 1: Abdominal manifestations in adults and multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Imaging [Internet]*. 2021;80:88–110. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899707121002710>
 73. Palabiyik F, Akcay N, Sevetoglu E, Hatipoglu N, Sari EE, Inci E. Imaging of Multisystem Inflammatory Disease in Children (MIS-C) Associated With COVID-19. *Acad Radiol*. 2021 Sep;28(9):1200–8.
 74. Caramaschi S, Kapp ME, Miller SE, Eisenberg R, Johnson J, Epperly G, et al. Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: a systematic review. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc*. 2021 Sep;34(9):1614–33.
 75. Ito GNW, Rodrigues VAC, Hümmelgen J, Meschino GSPG, Abou-Rejaile GM, Brenny ID, et al. COVID-19 pathophysiology and ultrasound imaging: A multiorgan review. *J Clin Ultrasound*. 2022 Mar;50(3):326–38.
 76. Wu J, Song S, Cao H-C, Li L-J. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol*. 2020 May;26(19):2286–93.
 77. Paizis G, Tikellis C, Cooper ME, Schembri JM, Lew RA, Smith AI, et al. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut*. 2005 Dec;54(12):1790–6.
 78. Balaphas A, Gkoufa K, Meyer J, Peloso A, Bornand A, McKee TA, et al. COVID-19 can mimic acute cholecystitis and is associated with the presence of viral RNA in the gallbladder wall. Vol. 73, *Journal of hepatology*. Netherlands; 2020. p. 1566–8.
 79. Abaleka FI, Nigussie B, Bedanie G, Mohammed A, Galiboglu S. Acute Acalculous Cholecystitis Due to COVID-19, an Unusual Presentation. Vol. 13, *Cureus*. United States; 2021. p. e15431.
 80. Bruni A, Garofalo E, Zuccalà V, Currò G, Torti C, Navarra G, et al.

- Histopathological findings in a COVID-19 patient affected by ischemic gangrenous cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2020 Jul;15(1):43.
81. Ying M, Lu B, Pan J, Lu G, Zhou S, Wang D, et al. COVID-19 with acute cholecystitis: a case report. *BMC Infect Dis.* 2020 Jun;20(1):437.
 82. van Breda Vriesman AC, Engelbrecht MR, Smithuis RHM, Puylaert JBCM. Diffuse gallbladder wall thickening: differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Feb;188(2):495–501.
 83. Vabo KA do, Torres Neto G, Santos AASMD dos, Vabo TP do, Santos ML de O, Marchiori E. Achados ultra-sonográficos abdominais em pacientes com dengue. Vol. 37, *Radiologia Brasileira.* scielo ; 2004.
 84. Oliveira RVB de, Rios LTM, Branco M dos RFC, Braga Júnior LL, Nascimento JMS, Silva GF, et al. Valor da ultrassonografia em crianças com suspeita de febre hemorrágica do dengue: revisão da literatura. Vol. 43, *Radiologia Brasileira.* scielo ; 2010.
 85. Gleeson T, Pagnarith Y, Habsreng E, Lindsay R, Hill M, Sanseverino A, et al. Dengue Management in Triage using Ultrasound in children from Cambodia: a prospective cohort study. *Lancet Reg Heal West Pacific.* 2022 Feb;19:100371.

APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

APENDICE 1 - FICHA DE PESQUISA

Nome: _____ Sexo: _____
 Data de Nascimento: _____ Idade: _____ Hospital: _____
 Registro: _____ Leito UTI: _____ Leito enfermaria: _____
 Data de admissão hospitalar: _____ () Enfermaria () UTI
 Se enfermaria, determinar se necessitou de UTI a posteriori e quando: _____
 Acrescentar: alta UTI data _____ Alta hospitalar _____
 Morte: _____ 30 dias da doença o que aconteceu? _____

Comorbidades:

- | | |
|---|--|
| ☐ Idoso > 60 ^a | ☐ Uso de imunobiológicos |
| ☐ Obesidade IMC > 30 | ☐ História de transplante |
| ☐ Obesidade IMC > 35 | ☐ Cardiopatia prévia (coronariopatia, insuficiência cardíaca) |
| ☐ Obesidade IMC > 40 | ☐ Infecção por HIV com CD4 estimado < 350 ou outras imunodeficiências |
| ☐ Diabetes Mellitus | ☐ Neoplasia hematológica com ou sem QT |
| ☐ Pneumopatias crônicas (DPOC/Asma/Apneia do sono) | ☐ Outras neoplasias |
| ☐ Tabagismo ativo ou inativo | ☐ Doenças autoimunes |
| ☐ Hipertensão Arterial Sistêmica | ☐ Asplenia funcional ou anatômica |
| ☐ Doença renal crônica | ☐ Doença neurológica crônica ou demência |
| ☐ Doença renal crônica em diálise | |
| ☐ Doença hepática crônica | |
| ☐ Uso de imunossupressor (quimioterápicos e corticóides) | |
| ☐ Neutropenia | |

Quantidade de comorbidades: _____

Dados clínicos:

Duração dos sintomas antes do internamento: _____

Na admissão hospitalar: Temperatura: _____ PA: _____ mmHg FC: _____ bpm FR: _____ ipm Sato2: _____ Glasgow: _____

Febre durante internamento: () Sim () Não

Dados antropométricos:

Peso: _____ Altura: _____ Peso estimado: _____

Circunferência abdominal: _____

Altura estimada: _____ Altura do joelho: _____

IMC: _____ IMC estimado: _____

Hb									
Ht									
Leucócitos									
Meta/mielo									
Bast/seg									
LT/LA									
Mn									
Plaq. X 10 ³									
INR									
TPAE									
TTPA									
Fibrinogênio									
D-dímero									
Ferritina									
Uréia									
Creatinina									
Na									
K									
Cl									
Ca									
P									
Mg									
BT/BD									
Albumina									
TGO/TGP									
FA/GGT									
AMI/LIP									
Triglicérides									
CPK									
CKMB									
Troponina									
DHL									
PCR									

Medida da camada media-intimal carotídea: Data do exame:

Escores:

SOFA 24h: _____ SOFA 72h: _____ SAPS3: _____ Percentual de mortalidade: _____

H- Score (Síndrome de Ativação Macrofágica): _____ ISTH escore: _____

APÊNDICE B – FORMULÁRIO DE ULTRASSONOGRRAFIA

TEM DESCONFORTO ABDOMINAL? () SIM () NÃO

INICIO E DURAÇÃO DA SINTOMATOLOGIA: _____

ALTURA: _____ PESO: _____ IMC: _____

CA: _____

CO-MORBIDADES: _____

ACHADOS DO EXAME - DATA: ____/____/____

AVALIAÇÃO DO ABDOME - PARTE 1/2	
PESQUISA DE LÍQUIDO LIVRE:	
1) Espaço de Morrison (hepatorrenal):	() Sim () Não () Inaplicável () Ignorado
2) Espaço esplenorrenal:	() Sim () Não () Inaplicável () Ignorado
3) Espaço perirrenal:	() Sim () Não () Inaplicável () Ignorado
4) Fossa ilíaca direita:	() Sim () Não () Inaplicável () Ignorado
5) Fossa ilíaca esquerda:	() Sim () Não () Inaplicável () Ignorado
6) Escavação pélvica (supra-vesical):	() Sim () Não () Inaplicável () Ignorado
7) Líquido laminar ou borramento do espaço perirrenal:	() Sim () Não () Inaplicável () Ignorado
8) Ausente:	()

VESÍCULA BILIAR:	
Aspecto geral:	☐ Normal ☐ Cálculos biliares ☐ Colabada ☐ Colectistomia ☐ Ignorado ☐ Não se aplica
Espessamento da parede:	☐ Espessada (>3,0 mm) ☐ Normal (<3,0 mm)

	☐ Não se aplica ☐ Ignorado
--	---

AVALIAÇÃO DO ABDOME - PARTE 2/2			
	FÍGADO	BAÇO	PÂNCREAS
Contornos	☐ Regulares ☐ Irregulares ☐ Rombos ☐ Lobulados ☐ Outros ☐ Ignorado	☐ Regulares ☐ Irregulares ☐ Rombos ☐ Lobulados ☐ Outros ☐ Ignorado ☐ Inaplicável	☐ Regulares ☐ Irregulares ☐ Rombos ☐ Lobulados ☐ Outros ☐ Ignorado
Tamanho	☐ Normal ☐ Aumentado Medidas: ____ cm ☐ Ignorado	☐ Normal ☐ Aumentado Medidas: ____ cm ☐ Ignorado ☐ Inaplicável	☐ Normal ☐ Aumentado Medidas: ____ cm ☐ Ignorado
Textura	☐ Homogênea ☐ Heterogênea ☐ Outra: ☐ Ignorado	☐ Homogênea ☐ Heterogênea ☐ Outra: ☐ Ignorado ☐ Inaplicável	☐ Homogênea ☐ Heterogênea ☐ Outra: ☐ Ignorado
Ecogenicidade	☐ Normal ☐ Aumentada Doença de depósito? S ☐ Reduzida ☐ Ignorado	☐ Normal ☐ Aumentada ☐ Reduzida ☐ Ignorado ☐ Inaplicável	☐ Normal ☐ Aumentada ☐ Reduzida ☐ Ignorado
Esteatose hepática	☐ Leve ☐ Moderada ☐ Grave ☐ Não se aplica		

EXTENSÃO DO ESTUDO ECOGRÁFICO COM AVALIAÇÃO DO TÓRAX	
PRESENÇA DE LÍQUIDO LIVRE NOS FOLHETOS PLEURAI	
Exame	Volume - percepção visual
Derrame pleural D ☐ Sem derrame ☐ Com derrame	☐ Derrame laminar (não mensurável) ☐ Pequeno ☐ Moderado

APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Participantes a partir dos 18 anos de idade ou emancipados - Resolução 466/12)

IMPACTO DA OBESIDADE NA EVOLUÇÃO DA COVID-19 GRAVE

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa porque foi atendido (a) ou está sendo atendido (a) nesta instituição. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as consequências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas que você tenha. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos. Caso prefira, converse com os seus familiares, amigos e com a equipe médica antes de tomar uma decisão. Se você tiver dúvidas depois de ler estas informações, entre em contato com o pesquisador responsável.

Esta pesquisa está sob a responsabilidade da pesquisadora Profa. Dra. Simone Cristina Soares Brandão, com endereço na Avenida Prof. Moraes Rego s/n - Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-420, Telefone: 21263978 e email: sbrandaonuclearufpe@gmail.com.

Também participam desta pesquisa os pesquisadores: Prof. Dr. Esdras Marques, Profa. Dra. Emmanuelle Tenório, Profa. Dra. Lúcia Cordeiro, Camila Silva Bezerra, Alice Abath Leite, Vanessa Borba, Thaís Ramos, Gabriela Buril, Júlia Xavier e Gustavo Freitas.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento via áudio, através de mídias sociais (aplicativo Whatsapp ou através de mensagem de texto com mensagem de áudio), rubricando

e/ou assinando em todas as páginas deste Termo, em duas vias (uma do pesquisador responsável e outra do participante da pesquisa), caso queira participar.

PROPÓSITO DA PESQUISA

O objetivo da pesquisa é avaliar o impacto da obesidade na evolução clínica de pacientes com quadros graves de COVID-19.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

A sua participação consistirá em realizar uma ultrassonografia de abdômen e de pescoço (exame de imagem não invasivo, sem radiação e realizado por profissional capacitado), além de permitir a análise de dados de prontuário e de exames previamente realizados durante este internamento, respeitando completamente seu sigilo e anonimato.

Não será solicitado que você fique em jejum para fazer a ultrassonografia.

BENEFÍCIOS

A participação no estudo ajudará no desenvolvimento de novos conhecimentos, que poderão eventualmente beneficiar o paciente e outras pessoas no futuro. Os pacientes também poderão ter os seus diagnósticos realizados com mais celeridade, sem nenhum tipo de intervenção invasiva, tendo em vista que qualquer achado nos exames de ultrassonografia realizados na pesquisa serão imediatamente comunicados ao paciente e ao seu médico assistente, sendo registrado em prontuário com data e hora do achado, para que a equipe médica tome conhecimento prontamente de possíveis achados e possam realizar medidas cabíveis. Tais medidas serão tomadas exclusivamente pela a equipe médica assistente durante o internamento da UTI/enfermaria, orientando e encaminhando o paciente no momento da alta para acompanhamento específico/especializado.

RISCOS

A ultrassonografia oferecida aos pacientes que aceitarem participar do estudo prospectivo é considerada inócua e não utiliza radiação.

Poderão ser analisados os dados referentes às aquisições de imagem, exame físico e exames laboratoriais já previamente solicitados pelo médico assistente no manejo

clínico, através de dados de prontuários, respeitando-se o sigilo e a confidencialidade dos dados utilizados.

CUSTOS

O participante não pagará por qualquer exame de imagem ou teste exigido como parte desta pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados depois de anonimizados (ou seja, sem sua identificação). Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de dados relativos à pesquisa será imediatamente interrompida.

ACESSO AOS RESULTADOS DE EXAMES

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado a esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao seu médico e ele os discutirá com você. Se você tiver interesse, você poderá receber uma cópia dos mesmos.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à

disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. **Neste caso, por favor, ligue para Dra. Simone Brandão, Dra. Camila Bezerra ou Dr. Esdras Marques no telefone (81) 991478306 em horário comercial de segunda a sexta.** Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em computador do sob a responsabilidade dos pesquisadores, no endereço Av. Prof. Moraes Rego, s/n - Cidade Universitária, Recife - PE, 50670-901, pelo período de mínimo 5 anos. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HC-UFPE e pelo CEP/IMIP.

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: (Avenida Prof. Moraes Rego s/n – 3º Andar- Cidade Universitária, Recife- PE, Brasil CEP: 50670-420, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cephcufpe@gmail.com) ou o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do IMIP, O CEP-IMIP está situado à Rua dos Coelho, nº 300, Boa Vista. Diretoria de Pesquisa do IMIP, Prédio Administrativo Orlando Onofre, 1º Andar tel: (81) 2122-4756 – Email: comitedeetica@imip.org.br O CEP/IMIP funciona de 2ª a 6ª feira, nos seguintes horários: 07:00 às 11:30 h e 13:30 às 16:00h.

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito do estudo **IMPACTO DA OBESIDADE NA EVOLUÇÃO DA COVID-19 GRAVE**. Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos, benefícios e a garantia de esclarecimentos permanentes.

Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas a qualquer tempo. Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato.

Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

_____ Nome e Assinatura do Participante	/ / _____ Data
---	---

_____ Nome e Assinatura da Testemunha Imparcial	/ / _____ Data
---	---

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo.

_____ Nome e Assinatura do Responsável pela Obtenção do Termo	/ / _____ Data
---	---

_____ Rubrica do Participante da Pesquisa	_____ Rubrica do Pesquisador
---	--

Impressão digital
(opcional)

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: IMPACTO DA OBESIDADE NA EVOLUÇÃO DA COVID-19 GRAVE

Pesquisador: Simone Cristina Soares Brandão

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 34736620.6.0000.8807

Instituição Proponente: EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES - EBSEH

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.165.300

Apresentação do Projeto:

Embora muitos aspectos da doença ainda não foram elucidados, o pior prognóstico da COVID-19 está intimamente relacionado à faixa etária avançada e à presença de comorbidades. A obesidade e a síndrome metabólica têm sido associadas a quadros graves, inclusive em pacientes jovens, observando-se aumento da admissão hospitalar e de cuidados intensivos.

A obesidade está associada a um estado de inflamação crônica e depressão da imunidade. Dessa maneira, pode-se sugerir que a obesidade atua como fator de risco independente para quadros graves de COVID-19. A hipótese do estudo é que há associação entre obesidade e pior prognóstico de pacientes com COVID-19.

Trata-se de estudo prospectivo, analítico, observacional, multicêntrico em que serão estudados pacientes hospitalizados com COVID-19 nos serviços do HC-UFPE, IMIP, HBL e HAM e comparados desfechos clínicos, laboratoriais e de imagem (radiológicos e de ultrasonografia) de acordo com a presença ou não de obesidade. Também haverá uma parte retrospectiva, onde serão acessadas informações em prontuário dos pacientes que foram hospitalizados nas instituições participantes.

Critérios de inclusão

Pacientes adultos (a partir de 18 anos) admitidos com quadro respiratório nas unidades terapia intensiva ou enfermarias devido à COVID-19.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cep@ufpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 4.165.300

Pacientes com diagnóstico clínico de acúmulo excessivo de gordura, enquadrando-se no critério de sobrepeso ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$) e obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$).

Não está claro se serão incluídos pacientes não obesos pois nas premissas consta a comparação entre indivíduos obesos e não obesos.

Crêterios de exclusão

Pacientes com quadro comprovado de outras doenças inflamatórias ou infecciosas pulmonares não associados a pneumoni viral por SARS-CoV-2; Gestantes; Pacientes menores de 18 anos.

Serão analisados:

Sinais vitais admissionais e no seguimento do paciente

Dados clínicos e de comorbidades

Uso de medicação

Marcadores bioquímicos hemáticos de inflamação

Gasometria arterial e exames bioquímicos de sangue

Exames de imagem - ultrasonografia de abdome e para avaliação do Complexo Médio Intimal de carótidas e tomografia computadorizada de tórax

Escores prognósticos.

A maioria dos exames é realizada de rotina no atendimento de pacientes a serem incluídos.

Os autores declaram que pretendem estudar 100 pacientes (metade internados em enfermaria e metade em UTI) mas que não há cálculo amostral pois a duração da coleta de dados por um ano a partir do início da pesquisa é o marco definidor da amostra.

Objetivo da Pesquisa:

Geral

Avaliar o impacto da obesidade na evolução clínica de pacientes com quadros graves de COVID-19

Específicos

Avaliar se a obesidade é um fator de risco independente de morte na COVID-19.

Associar o grau do IMC com desfechos clínicos, tipo morte, necessidade de ventilação mecânica, hemodiálise, uso de drogas vasoativas, insulina e eventos tromboembólicos, em pacientes com COVID-19 hospitalizados.

Correlacionar a gravidade e a evolução da SRAG nos pacientes obesos com COVID-19 através de dados clínicos, laboratoriais e de imagem.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephoufpe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.165.300

Avaliar associação de disfunções orgânicas nos pacientes obesos com COVID-19 através do cálculo de escores de gravidade como o Simplified Acute Physiology Score III (SAPS3) e o Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

Correlacionar os achados clínicos, laboratoriais e os escores (ISTH escore e o H-escore) com o estado pró-inflamatório e pró-coagulante da infecção por COVID-19 e sua relação com a obesidade visceral.

Demonstrar, através de exames de imagem e laboratoriais, possíveis correlações envolvendo a deposição de gordura visceral e subcutânea com quadros graves de COVID-19.

Caracterizar, através de tomografia computadorizada e ultrassonografia, a presença de possíveis alterações abdominais relacionadas a COVID-19, incluindo manifestações hepáticas, biliares, linfáticas e de alças intestinais, bem como derrames cavitários e outros possíveis achados e comparar a frequência destas alterações de acordo com o IMC.

Correlacionar os achados tomográficos de SRAG de acordo com as fases da COVID-19.

Sugerir protocolos e outras ferramentas que possam incluir os avanços tecnológicos em prol de tomar mais fácil, precoce e exato o diagnóstico das patologias envolvidas.

Estabelecer o perfil sociodemográfico dos pacientes internados em unidades de terapia intensiva/enfermaria com COVID-19.

Avaliar através de exames laboratoriais as características da coagulação dos pacientes obesos com COVID-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos

Serão analisados os dados referentes às aquisições de imagem e exames laboratoriais já previamente solicitados pelo médico assistente no manejo clínico, além de dados de prontuários. A ultrassonografia oferecida aos pacientes que aceitarem participar do estudo prospectivo é considerada inócua e não utiliza radiação. Os pacientes envolvidos não serão expostos a riscos pela equipe de pesquisa.

Benefícios para os indivíduos

A participação no estudo ajudará no desenvolvimento de novos conhecimentos, que poderão eventualmente beneficiar o paciente e outras pessoas no futuro.

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephoufpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 4.165.300

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Nenhum

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nenhuma

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Nenhuma

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1588292.pdf	16/07/2020 13:49:44		Aceito
Outros	CARTARESPOTA.pdf	16/07/2020 13:47:15	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEIMPACTOCOVIDAjust.doc	16/07/2020 13:46:10	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOIMPACTOCOVIDAjust.doc	16/07/2020 13:42:03	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	ANUENCIARADIOHC.pdf	16/07/2020 13:41:22	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	FormularioEBSE RH.doc	07/07/2020 12:24:35	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	CartadeapresentacaoCOVIDSIMONE.pdf	07/07/2020 12:23:45	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	FICHADEPESQUISA.docx	07/07/2020 12:20:13	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	FORMULARIOUSG.docx	07/07/2020 12:18:44	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	cartaSAMEsimoneassinada.pdf	07/07/2020 12:16:51	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	TERMODECOMPROMISSOSIMONE.pdf	07/07/2020 12:13:25	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	TermodecompromissoeconfidencialidadeCOVID.pdf	07/07/2020 12:11:25	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	ANUENCIAHAM.pdf	07/07/2020	Simone Cristina	Aceito

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 50.670-901

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)2126-3743

E-mail: cephoufpe@gmail.com

**UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE**



Continuação do Parecer: 4.165.300

Outros	ANUENCIAHAM.pdf	12:09:38	Soares Brandão	Aceito
Outros	ANUENCIAHBL.pdf	07/07/2020 12:08:31	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	ANUENCIAIMPCOVID .pdf	07/07/2020 12:07:56	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	ANUENCIAUTIHC .pdf	07/07/2020 12:07:14	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	ANUENCIAENFERMARIAHC.pdf	07/07/2020 12:06:37	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTOassinada.pdf	07/07/2020 12:05:37	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	curriculoEsdras.pdf	03/07/2020 00:52:20	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesGabriela.pdf	03/07/2020 00:50:59	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesGustavo.pdf	03/07/2020 00:49:54	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesJulia.pdf	03/07/2020 00:49:19	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesThais.pdf	03/07/2020 00:48:55	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesLucia.pdf	03/07/2020 00:48:29	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesVanessa.pdf	03/07/2020 00:47:46	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesEmmanuelle.pdf	03/07/2020 00:42:56	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesAlice.pdf	03/07/2020 00:42:29	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesSimone.pdf	03/07/2020 00:38:46	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito
Outros	lattesCamila.pdf	03/07/2020 00:38:17	Simone Cristina Soares Brandão	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephoufpe@gmail.com

UFPE - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DE PERNAMBUCO -
HC/UFPE



Continuação do Parecer: 4.165.300

RECIFE, 21 de Julho de 2020

Assinado por:
José Ângelo Rizzo
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, S/N, 3º andar do prédio principal (enfermarias)
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 50.670-901
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)2126-3743 **E-mail:** cephoutpe@gmail.com

ANEXO B – ARTIGO SUBMETIDO AO BRAZILIAN JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES.

Artigo intitulado “Hepatobiliary ultrasound findings and outcomes in severe COVID-19” foi submetido para publicação no Brazilian Journal Of Infectious Diseases.
FATOR DE IMPACTO: 3,4 e QUALIS: B1.

← Submissions Being Processed for Author ⓘ

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Results per page 10

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
Action Links	BJID-D-24-00022	Hepatobiliary ultrasound findings and outcomes in severe COVID-19	Jan 22, 2024	Feb 04, 2024	Under Review

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Results per page 10

Brazilian Journal of Infectious Diseases Hepatobiliary ultrasound findings and outcomes in severe COVID-19 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	BJID-D-24-00022
Article Type:	Original Article
Keywords:	- COVID-19 - SARS-CoV-2 - Ultrasonography - Liver - Gallbladder
Corresponding Author:	Alice Abath Leite, MD Universidade Federal de Pernambuco Recife, PE BRAZIL
First Author:	Alice Abath Leite, MD
Order of Authors:	Alice Abath Leite, MD Camila Silva Bezerra, MD, MS Thaís Ramos da Costa, MD Felipe Alves Mourato, MD, PhD Esdras Marques Lins, MD, PhD Emmanuelle Tenório Albuquerque Madruga Godoi, MD, PhD Lúcia Helena de Oliveira Cordeiro, MD, PhD Maria Cristina Falcão Raposo, PhD Simone Cristina Soares Brandão, MD, PhD
Abstract:	Background: COVID-19 is an infectious multisystem disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Although abdominal manifestations have been observed in these patients, the relationship between hepatobiliary abnormalities and the progression of COVID-19 remains poorly defined. Imaging exams - such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) - have revealed hepatic and bile duct changes in these patients. However, few studies have demonstrated these findings through ultrasound (US). Objective: to determine if abdominal US can be used as a prognostic marker in severe COVID-19 patients. Methods: a prospective, observational study in three specialized COVID-19 hospitals in Brazil from July 2020 to February 2021. We evaluated a convenience sample of inpatients, in both the intensive care unit (ICU) and nursery. Hepatobiliary US was performed by three radiologists who were blinded to all other patient-associated laboratory and clinical data. Information on sociodemographic and clinical variables was obtained from physical and electronic medical records. Fisher's exact test or chi-square test was performed according to data characteristics for each categorical variable. Results: 59 patients (with a mean age of 60 ± 15 years) were included in the study; of these, 36 (61%) were male and 48 (81%) were admitted to the Intensive Care Unit (ICU). Of them, 28 (47%) succumbed. Changes in gallbladder wall or bile content (excluding the presence of gallstones), were correlated with death. Conclusion: COVID-19 patients with cholestasis and gallbladder wall-thickening had higher mortality, and these ultrasonographic findings can be used as a prognostic factor.

Abstract

Background: COVID-19 is an infectious multisystem disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Although abdominal manifestations have been observed in these patients, the relationship between hepatobiliary abnormalities and the progression of COVID-19 remains poorly defined. Imaging exams - such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) - have revealed hepatic and bile duct changes in these patients. However, few studies have demonstrated these findings through ultrasound (US).

Objective: to determine if abdominal US can be used as a prognostic marker in severe COVID-19 patients.

Methods: a prospective, observational study in three specialized COVID-19 hospitals in Brazil from July 2020 to February 2021. We evaluated a convenience sample of inpatients, in both the intensive care unit (ICU) and nursery. Hepatobiliary US was performed by three radiologists who were blinded to all other patient-associated laboratory and clinical data. Information on sociodemographic and clinical variables was obtained from physical and electronic medical records. Fisher's exact test or chi-square test was performed according to data characteristics for each categorical variable.

Results: 59 patients (with a mean age of 60 ± 15 years) were included in the study; of these, 36 (61%) were male and 48 (81%) were admitted to the Intensive Care Unit (ICU). Of them, 28 (47%) succumbed. Changes in gallbladder wall or bile content (excluding the presence of gallstones), were correlated with death.

Conclusion: COVID-19 patients with cholestasis and gallbladder wall-thickening had higher mortality, and these ultrasonographic findings can be used as a prognostic factor.

KEYWORDS

- COVID-19
- SARS-CoV-2
- Ultrasonography
- Liver
- Gallbladder

INTRODUCTION

COVID-19 is an infectious multisystem disease caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2).¹ Its severe form can affect multiple organs, and endotheliitis is a pathophysiological explanation for the impairment of tissue perfusion and organ failure. Although abdominal manifestations have been observed in these patients, the relationship between hepatobiliary abnormalities and the progression of COVID-19 remains poorly defined.^{2–7}

Liver damage in COVID-19 appears to be multifactorial: it may arise from increased expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in liver cells (like the expression in lung cells), direct viral infection, immune response, endothelial dysfunction, and even drug therapy.^{8–18} Elevated levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and gamma-glutamyltransferase (GGT) are frequently observed in patients with COVID-19.^{19–22} Previous investigations have shown that up to 53% of patients exhibit altered AST and ALT levels, and approximately 50% may develop increased GGT levels. Increased serum bilirubin levels have also been reported.^{4,19–21}

Imaging examinations such as computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) in hospitalized patients with COVID-19 have revealed hepatic and bile duct changes, including hepatic parenchymal heterogeneity, periportal edema, and cholestasis.^{5–7,19,23–26} Few studies have demonstrated these findings through ultrasound (US) and correlated them with clinical variables, although US is a widely available, noninvasive tool for investigating hepatobiliary abnormalities.^{6,27} There are several advantages to incorporating US evaluation in patients with severe COVID-19, such as the integration of sonographic findings with the patient's medical history and clinical examination, especially in acutely unwell adult patients, those in the intensive care unit (ICU), and patients confined to bed.^{8,27}

Therefore, monitoring liver function is essential for properly managing these patients and formulating targeted therapies, including creating and implementing liver protection protocols. In this context, ultrasound (US) could be highly valuable for liver monitoring, as it is already established as an accessible, low-cost imaging method useful for evaluating both acute and chronic liver and biliary abnormalities.^{8,28} In this context, the objective of this study is to determine if abdominal US can be used as a prognostic marker in severe COVID-19 patients.

MATERIAL AND METHODS

Patients and study design

We conducted a prospective, observational study in three specialized COVID-19 hospitals in Brazil from July 2020 to February 2021. We evaluated a convenience sample of inpatients, in both the intensive care unit (ICU) and nursery, all of whom were aged 18 years or older and had confirmed SARS-CoV-2 infection as determined by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). Severe COVID-19 was defined as meeting at least one of the following criteria: respiratory distress with a respiration rate exceeding 30 breaths per minute, resting fingertip blood oxygen saturation below 93%, the need for mechanical ventilation, shock, or multiple organ failure. We excluded patients younger than 18 years and those who refused to participate or had incomplete medical records.

Ultrasound protocol and data collection

Ultrasonounds were performed at the bedside using LOGIQ systems (GE Healthcare, Waukesha, WI, USA) equipped with 12L-RS (12MHz) linear and 4C-RS (4MHz) convex transducers. These examinations were performed by three radiologists (with 4-10 years of experience), who were aware of the RT-PCR results for SARS-CoV-2 but were blinded to all other patient-associated laboratory and clinical data.

The US protocol for hepatobiliary study included evaluation of the liver, intrahepatic bile ducts, extrahepatic bile ducts, and gallbladder, searching for the following changes: signs of liver disease by fat deposit, signs of chronic liver disease, periportal thickening, hepatomegaly, evidence of cholestasis, gallbladder wall-thickening, presence of gallstones, and ascites. Criteria were specified during the US and during the image review aiming to reduce false-positive observations and those prone to subjectivity: (a) hepatic steatosis was defined as increased parenchymal echogenicity obscuring periportal planes and with attenuation of the posterior acoustic beam; (b) the assessment of chronic liver disease via ultrasound involved the evaluation of several factors, including liver size, the texture of the liver, bluntness of the liver edge, and the presence of nodularity on the hepatic surface; (c) hepatomegaly was considered when the liver length was greater than 15.5 cm, except cases favorable to the Riedel's lobe anatomical variant; (d) gallbladder distention was defined when transverse dimension > 4 cm; (e) cholestasis when echogenic debris was accumulated inside the gallbladder without a posterior acoustic shadow; and (f) parietal gallbladder thickening when thickness > 3 mm in a properly distended gallbladder⁶.

The sonographic data were saved on electronic devices and analyzed in a clinical-radiological setting by the research team. For inclusion in the study, at least two of the three researchers had to observe and agree upon the findings independently. Any discrepancies in the initial interpretation of the data were resolved by consensus among the researchers.

Following the analysis of imaging data, information on sociodemographic and clinical variables was obtained from physical and electronic medical records. The researchers collecting this information were unaware of the imaging findings. The following data were recorded: age, sex, use of invasive mechanical ventilation support, laboratory measurements including C-reactive protein (CRP), leucogram, platelet count, alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), urea and creatinine levels. Additionally, the presence of medical comorbidities such as diabetes mellitus (DM), systemic arterial hypertension (SAH), coronary artery disease, need for hemodialysis, and deep vein thrombosis were documented. The assessment of laboratory test results was conducted according to specific values used by the hospitals laboratories, with the following normal ranges: white blood cell count from 3,500 to 11,000, platelets from 150,000 to 450,000, AST up to 34 U/L, ALT up to 55 U/L, total bilirubin up to 1.2 mg/dL, INR up to 1.2, urea up to 55 mg/dL, creatinine up to 1.2 mg/dL, CRP up to 5 mg/dL, fibrinogen up to 400 mg/dL, and LDH up to 220 mg/dL. The outcomes were in-hospital mortality due to COVID-19 and hospital discharge.

Statistical analysis

Categorical variables were described as frequency (%), while non-categorical variables were presented as mean with standard deviation. Correlation between categorical variables and the outcome (death) was performed using Fisher's exact test or chi-square test, according to data characteristic for each categorical variable. The MedCalc software was used for analysis and a $p < 0.05$ were considered significant.

Ethical considerations

This study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The hospital's Research Ethics Committee approved the research protocol, and written informed consent was obtained from all participating patients or their legally authorized representatives.

RESULTS

During the study period, abdominal ultrasound was conducted on 61 patients. However, incomplete data in medical records led to the exclusion of two patients. The remaining

59 patients (with a mean age of 60 ± 15 years) were included in the study; of these, 36 (61%) were male and 48 (81%) were admitted to the Intensive Care Unit (ICU). The characteristics of this study population, who underwent ultrasound, are detailed in Table 1.

The most prevalent ultrasonographic findings included hepatic periportal thickening in 39 patients (66%), hepatic steatosis in 30 patients (51%), signs of chronic liver disease in 21 patients (36%), ascites in 15 patients (25%), and hepatomegaly in 6 patients (10%). An example of periportal thickening is illustrated in Figure 1.

Seven patients were excluded from gallbladder evaluation due to post-cholecystectomy status or inadequate gallbladder distention during the examination. Among the 52 patients analyzed for gallbladder condition, 22 (42%) exhibited abnormalities, including changes in parietal and biliary content. Specifically, signs of gallbladder bile stasis were noted in 19 patients (36%), wall thickening in 9 (17%), and the presence of gallstones in 5 (10%). No signs of inflammation were observed in the pericholecystic fat, nor were there indications of acute cholecystitis. These findings are depicted in Figure 2.

Of the 59 patients evaluated, 28 (47%) succumbed. In the univariate analysis considering demographic, clinical, and ultrasonographic findings (as shown in Table 2), only changes in gallbladder wall or bile content (excluding the presence of gallstones), the need for mechanical ventilation, the requirement for hemodialysis, and abnormal levels of creatinine, platelets, and leukocytes were significant.

DISCUSSION

This study portrayed hepatobiliary ultrasound alterations among hospitalized patients suffering from severe COVID-19. Periportal thickening, hepatic steatosis, signs of chronic liver disease, ascites, hepatomegaly, gallbladder bile stasis, gallbladder wall-thickening, and gallstones were the main findings. Cholestasis and thickening of the gallbladder wall were associated with higher mortality from severe COVID-19.

Some limitations were encountered in this study. Notably, the sample size was restricted due to the considerable time required for donning and removing personal protective equipment, in addition to stringent protocols for minimizing the risk of transmission to the clinical team during US examination of critically ill SARS-CoV-2 patients. Additionally, incomplete medical records led to some missing data, which limited the clinoradiological correlation. For these reasons, we did not perform logistic regression with significant variables due to the limited sample size, which could lead to overfitting of

the analysis. Nevertheless, despite these challenges, the study was able to document abdominal manifestations in patients with severe COVID-19.

Autopsy studies and in vitro experiments have demonstrated that SARS-CoV-2 attaches to ACE2 receptors, which are expressed in both hepatocytes and cholangiocytes within the liver, as well as in bile duct epithelial cells. This expression pattern may be linked to severe COVID-19 cases, where an exacerbated immune response associated with cytokine storms may play a role in the pathophysiology of liver damage and hepatobiliary complications.^{9,11–13}

Gallbladder bile stasis, gallbladder wall thickening, and calculi have been reported in COVID patients.^{8,27,29–32} These biliary abnormalities were identified in our study, and it was observed that patients with cholestasis and gallbladder wall-thickening had a higher mortality. *Post-mortem* examinations studies have reported cholestasis with bile plugs in the canaliculi and nuclear pleomorphism of cholangiocytes in severe COVID-19, which might be related to these imaging findings.^{29,33}

Several investigations have reported the potential association of SARS-CoV-2 with acute manifestations affecting the gallbladder, mimicking or even triggering acute cholecystitis.^{30,31,34,35} There are hypotheses that these alterations may be related to an exacerbated inflammatory response of the organism and vascular thrombosis,³¹ or even due to viral tropism for cholangiocytes.^{30,31,34,35} However, no features of acute cholecystitis were found in our series, although other changes in the gallbladder were observed.

Gallbladder wall thickening is not exclusively associated with primary gallbladder disorders but is often observed in patients with hepatitis, dengue, sepsis, and extracholecystic inflammation. The precise pathophysiological mechanisms remain to be fully elucidated; however, they are thought to involve increased capillary permeability, elevated portal venous pressure, systemic hypertension, reduced osmotic pressure, extension of inflammatory processes, immune responses, or a combination of these factors.^{36–39}

In this study, periportal thickening was the most common abdominal US finding. Periportal thickening is usually related to edema in the context of acute illness and has already been reported in magnetic resonance imaging and computed tomography.^{5,29,40} Recent research corroborates our findings: periportal edema was commonly observed

in children with COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C).⁴¹ *Post-mortem* histological specimens have shown centrilobular congestion as the most frequent feature, possibly attributed to shock; lymphocytic infiltrate in the periportal zone was also found in several analyses.³³ Such histological changes may be related to this imaging finding.

According to Revzin et al., the liver was the most frequently damaged organ outside of those of the respiratory system in COVID-19. Although the likely mechanism is multifactorial, it is believed that direct viral infection causing damage to cholangiocytes and hepatocytes, immune-mediated injury, vascular alterations with microthrombosis of hepatic sinusoids and generalized coagulopathy, as well as drug-induced hepatotoxicity are important contributing factors.^{5,42} However, it is also important to note that hepatic alterations have previously been found in other infectious processes, such as hepatitis A, B, and C viruses, dengue virus, and the other two highly pathogenic coronaviruses – severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV).^{36–38,42}

Signs of acute and chronic liver disease, ascites, and hepatomegaly were also identified in our study and recent studies.^{8,27,32,43} These may be related to previous, worsened, or acquired conditions after COVID-19.^{5,8,27,32,43} Spogis *et al.* revealed that for most hospitalized COVID-19 patients, mild to moderate elevation of liver enzymes (<10 times the upper limit of normal) caused little concern; nevertheless, in critically ill patients, bedside US is a highly effective tool for evaluating diverse patterns of liver complications,⁸ corroborating our findings.

Although the explanation for our findings is not yet well defined, it is crucial to identify these changes, as they may be associated with greater severity of the condition or even greater risk of death. Previous investigations have highlighted the potential utility of bedside abdominal US as a valuable tool for identifying various types of complications related to cholestatic, vascular or inflammatory processes in critically ill patients with COVID-19, which may be associated with increased mortality risk.^{8,32} Our study also revealed that some abdominal US abnormalities were associated with a higher risk of death. The prompt identification of these findings through bedside US could help diagnose and prevent complications, potentially improving clinical practice.

In summary, from a clinical standpoint, the ultrasound findings could aid in the prompt identification and meticulous surveillance of hepatic function, as well as in developing

focused treatment and safeguarding measures in severe COVID-19 patients. Additionally, patients with cholestasis and gallbladder wall-thickening had a higher mortality, and these ultrasonographic findings can be used as a prognostic factor. However, subsequent studies should carefully investigate this possibility.

REFERENCES

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Retrieved March. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> [accessed January 11, 2024].
2. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727–33. Doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
3. Behzad S., Aghaghazvini L., Radmard A., Gholamrezanezhad A. Extrapulmonary manifestations of COVID-19: radiologic and clinical overview. *Clin Imaging.* 2020;66:35–41. Doi: 10.1016/j.clinimag.2020.05.013.
4. Brandão SCS., Godoi ETAM., Ramos J de OX., de Melo LMMP., Sarinho ESC. Severe COVID-19: understanding the role of immunity, endothelium, and coagulation in clinical practice. *J Vasc Bras.* 2020;19:e20200131. Doi: 10.1590/1677-5449.200131.
5. Revzin M., Raza S., Srivastava N., et al. Multisystem imaging manifestations of COVID-19, Part 2: from cardiac complications to pediatric manifestations. *Radiographics.* 2020;40(7):1866–92. Doi: 10.1148/rg.2020200195.
6. Bhayana R., Som A., Li MD., et al. Abdominal imaging findings in COVID-19: preliminary observations. *Radiology.* 2020;297(1):E207–15. Doi: 10.1148/radiol.2020201908.
7. Luo S., Zhang X., Xu H. Don't Overlook Digestive Symptoms in Patients With 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2020;18(7):1636–7. Doi: 10.1016/j.cgh.2020.03.043.
8. Spogis J., Hagen F., Thaiss WM., et al. Sonographic findings in coronavirus disease-19 associated liver damage. *PLoS One.* 2021;16(2):e0244781. Doi: 10.1371/journal.pone.0244781.
9. Lopez-Mendez I., Aquino-Matus J., Gall SM-B., et al. Association of liver steatosis and fibrosis with clinical outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19). *Ann Hepatol.* 2021;20:100271. Doi: 10.1016/j.aohp.2020.09.015.
10. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data

- analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185–92. Doi: 10.1007/s11684-020-0754-0.
11. Zhao B., Ni C., Gao R., et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell.* 2020;771–5. Doi: 10.1007/s13238-020-00718-6.
 12. Chai X., Hu L., Zhang Y., et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. 2020. Doi: 10.1101/2020.02.03.931766.
 13. Dong Z-Y., Xiang B-J., Jiang M., Sun M-J., Dai C. The Prevalence of Gastrointestinal Symptoms, Abnormal Liver Function, Digestive System Disease and Liver Disease in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2021;55(1):67–76. Doi: 10.1097/MCG.0000000000001424.
 14. Rovas A., Osiaevi I., Buscher K., et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis.* 2021;24(1):145–57. Doi: 10.1007/s10456-020-09753-7.
 15. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038–44. Doi: 10.1093/eurheartj/ehaa623.
 16. Brandão SCS., Godoi ETAM., Cordeiro LH de O., et al. COVID-19 and obesity: the meeting of two pandemics. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;(AHEAD). Doi: 10.20945/2359-3997000000318.
 17. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135–40. Doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5.
 18. Bezerra CS., Leite AA., da Costa TR., et al. Ultrasound findings in severe COVID-19: a deeper look through the carotid arteries. *Radiol Bras.* 2022;55(6):329–36. Doi: 10.1590/0100-3984.2022.0012.
 19. Sharma A., Jaiswal P., Kerakhan Y., et al. Liver disease and outcomes among COVID-19 hospitalized patients - A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2021;21:100273. Doi: 10.1016/j.aohep.2020.10.001.
 20. Mendizabal M., Piñero F., Ridruejo E., et al. Prospective Latin American cohort evaluating outcomes of patients with COVID-19 and abnormal liver tests on admission. *Ann Hepatol.* 2021;21:100298. Doi: 10.1016/j.aohep.2020.100298.
 21. Zhang C., Shi L., Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(5):428–30. Doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.

22. Monteiro IC., Prudente ALN., Carneiro JF., Gomes JM., Mariano HM de P., Silvério A de O. MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS EM PACIENTES COM COVID-19: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. *Brazilian J Infect Dis.* 2021;25. Doi: 10.1016/j.bjid.2020.101138.
23. de Barry O., Mekki A., Diffre C., Seror M., El Hajjam M., Carlier R-Y. Arterial and venous abdominal thrombosis in a 79-year-old woman with COVID-19 pneumonia. *Radiol Case Reports.* 2020;1054–7. Doi: 10.1016/j.radcr.2020.04.055.
24. Horvat N., Pinto PVA., Araujo-Filho J de AB., et al. Abdominal gastrointestinal imaging findings on computed tomography in patients with COVID-19 and correlation with clinical outcomes. *Eur J Radiol Open.* 2021;8:100326. Doi: 10.1016/j.ejro.2021.100326.
25. Singh P., Singh SP., Verma AK., Raju SN., Parihar A. A Systematic Review of Abdominal Imaging Findings in COVID-19 Patients. *Visc Med.* 2021;1–12. Doi: 10.1159/000518473.
26. Barkmeier DT., Stein EB., Bojicic K., et al. Abdominal CT in COVID-19 patients: incidence, indications, and findings. *Abdom Radiol (New York).* 2021;46(3):1256–62. Doi: 10.1007/s00261-020-02747-5.
27. Abdelmohsen MA., Alkandari BM., Gupta VK., ElBeheiry AA. Diagnostic value of abdominal sonography in confirmed COVID-19 intensive care patients. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2020. Doi: 10.1186/s43055-020-00317-9.
28. Tirumani SH., Shanbhogue AKP., Vikram R., Prasad SR., Menias CO. Imaging of the porta hepatis: spectrum of disease. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc.* 2014;34(1):73–92. Doi: 10.1148/rg.341125190.
29. Kanmaniraja D., Kurian J., Holder J., et al. Review of COVID-19, part 1: Abdominal manifestations in adults and multisystem inflammatory syndrome in children. *Clin Imaging.* 2021;80:88–110. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.06.025>.
30. Balaphas A., Gkoufa K., Meyer J., et al. COVID-19 can mimic acute cholecystitis and is associated with the presence of viral RNA in the gallbladder wall. *J Hepatol.* 2020;1566–8. Doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.020.
31. Abaleka FI., Nigussie B., Bedanie G., Mohammed A., Galiboglu S. Acute Acalculous Cholecystitis Due to COVID-19, an Unusual Presentation. *Cureus.* 2021:e15431. Doi: 10.7759/cureus.15431.
32. Ito GNW., Rodrigues VAC., Hümmelgen J., et al. COVID-19 pathophysiology and ultrasound imaging: A multiorgan review. *J Clin Ultrasound.* 2022;50(3):326–38. Doi: 10.1002/jcu.23160.

33. Caramaschi S., Kapp ME., Miller SE., et al. Histopathological findings and clinicopathologic correlation in COVID-19: a systematic review. *Mod Pathol an Off J United States Can Acad Pathol Inc.* 2021;34(9):1614–33. Doi: 10.1038/s41379-021-00814-w.
34. Bruni A., Garofalo E., Zuccalà V., et al. Histopathological findings in a COVID-19 patient affected by ischemic gangrenous cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2020;15(1):43. Doi: 10.1186/s13017-020-00320-5.
35. Ying M., Lu B., Pan J., et al. COVID-19 with acute cholecystitis: a case report. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):437. Doi: 10.1186/s12879-020-05164-7.
36. van Breda Vriesman AC., Engelbrecht MR., Smithuis RHM., Puylaert JBCM. Diffuse gallbladder wall thickening: differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(2):495–501. Doi: 10.2214/AJR.05.1712.
37. Oliveira RVB de., Rios LTM., Branco M dos RFC., et al. Valor da ultrassonografia em crianças com suspeita de febre hemorrágica do dengue: revisão da literatura. *Radiol Bras.* 2010.
38. Vabo KA do., Torres Neto G., Santos AASMD dos., Vabo TP do., Santos ML de O., Marchiori E. Achados ultra-sonográficos abdominais em pacientes com dengue. *Radiol Bras.* 2004.
39. Gleeson T., Pagnarith Y., Habsreng E., et al. Dengue Management in Triage using Ultrasound in children from Cambodia: a prospective cohort study. *Lancet Reg Heal West Pacific.* 2022;19:100371. Doi: 10.1016/j.lanwpc.2021.100371.
40. Medeiros AK., Barbisan CC., Cruz IR., et al. Higher frequency of hepatic steatosis at CT among COVID-19-positive patients. *Abdom Radiol (New York).* 2020;45(9):2748–54. Doi: 10.1007/s00261-020-02648-7.
41. Palabiyik F., Akcay N., Sevetoglu E., Hatipoglu N., Sari EE., Inci E. Imaging of Multisystem Inflammatory Disease in Children (MIS-C) Associated With COVID-19. *Acad Radiol.* 2021;28(9):1200–8. Doi: 10.1016/j.acra.2021.05.030.
42. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2020;40(5):998–1004. Doi: 10.1111/liv.14435.
43. Radzina M., Putrins DS., Micena A., et al. Post-COVID-19 Liver Injury: Comprehensive Imaging With Multiparametric Ultrasound. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2022;41(4):935–49. Doi: 10.1002/jum.15778.

Figure 1

[Click here to access/download;Figure;Figure 1.tiff](#)

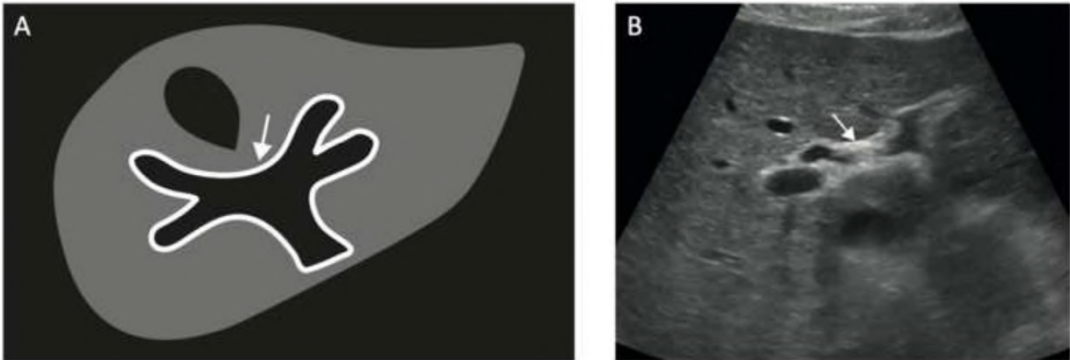


Figure 2

[Click here to access/download;Figure;Figure 2.tiff](#)

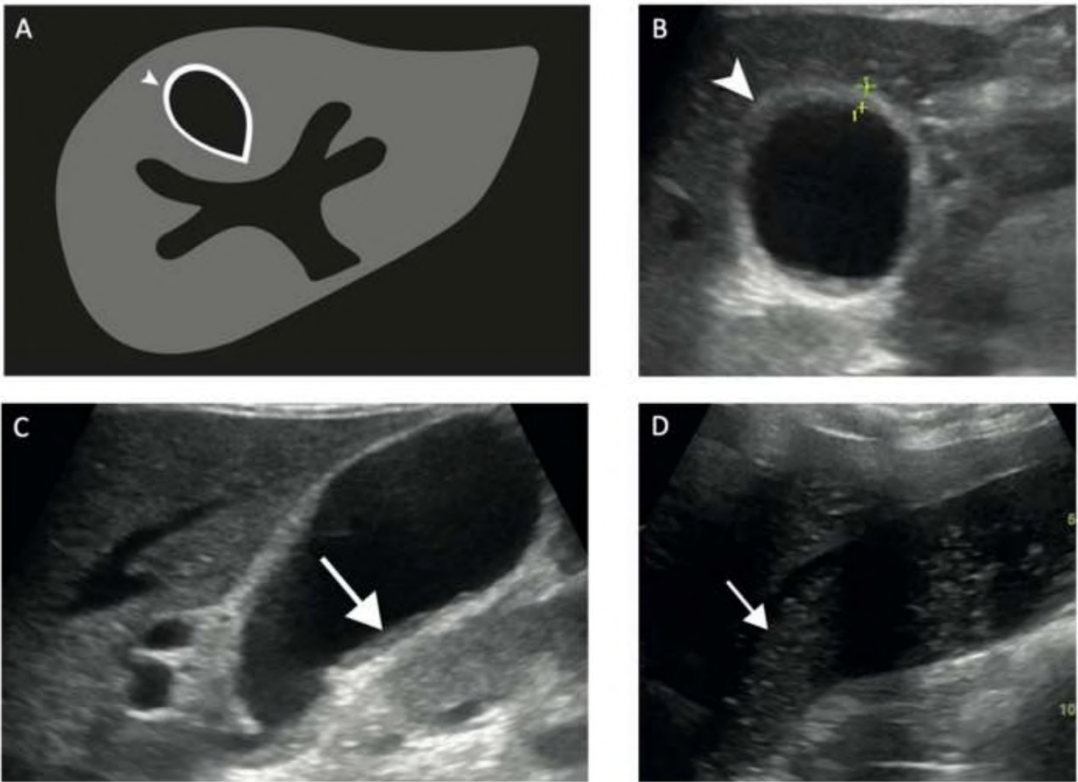


FIGURE LEGENDS:

FIGURE 1: Periportal thickening in a patient with severe COVID-19. (A) Representation of a liver with periportal thickening on ultrasound (white arrow). (B) Ultrasound study demonstrating periportal thickening (white arrow).

FIGURE 2: Signs of biliary abnormalities in individuals admitted to the ICU for severe COVID-19: (A) Representation of gallbladder parietal thickening on ultrasound. In (B), (C), and (D), the gallbladder exhibits thickened walls (indicated by arrowheads) and dense bile content (indicated by white arrows).

Table 1: Patient characteristics and ultrasonographic findings

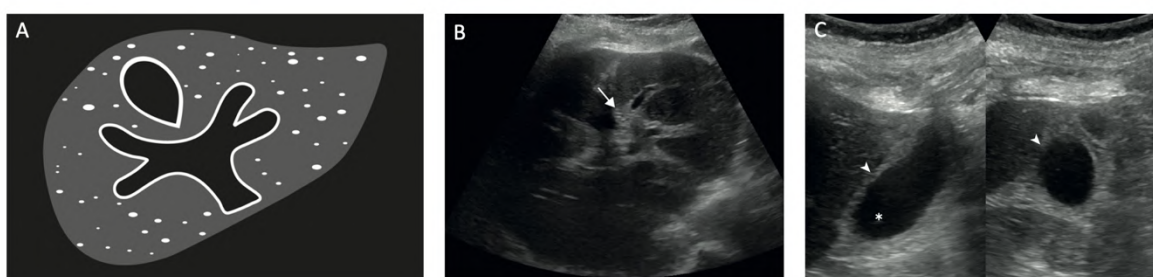
Patient Characteristics		
Variable	Mean ± Standard Deviation or Frequency	
Age	60.85±15.1	
Sex	Male 36(61%); Female 23(39%)	
Local	ICU 48(81.4%); Nursery 11(18.6%)	
Outcome	Death 28(47.5%)	
Need of mechanical ventilation during hospital admission	38(64.4%)	
Median number of days to US since hospital admission (interquartile range)	5 (3 to 14)	
Obesity (54 patients with this information)	25 (46.3%)	
Need of hemodialysis during hospital admission	24 (40.7%)	
Previous hepatopathy	11 (18.6%)	
Kidney disease (57 with this information)	25 (42.4%)	
Presence of Deep vein Thrombosis	20 (33.9%)	
Ultrasonographic findings		
Ascites	15 (35.4%)	
Hepatic steatosis	30 (50.8%)	
Chronic hepatic disease	21 (35.6%)	
Portal Hypertension	8 (13.6%)	
Periportal thickening	39 (66.1%)	
Splenomegaly	10 (16.9%)	
Gallbladder (51 analyzed patients)	Gallbladder stones	5 (8.5%)
	Biliary sludge	19 (32.2%%)
	Gallbladder wall thickening	9 (15.3%)

Table 2: Univariate analysis for ultrasonographic findings and patient's data with death as outcome

Ultrasonographic findings		Outcome		p-value
		Hospital discharge (%)	Death (%)	
Ascites	Yes	6 (40.0)	9 (60.0)	0.260(*)
	No	25 (56.8)	19 (43.2)	
Hepatic steatosis	Yes	18 (60.0)	12 (40.0)	0.243(*)
	No	13 (44.8)	26 (55.2)	
Chronic hepatic disease	Yes	9 (42.9)	12 (57.1)	0.268(*)
	No	22 (57.9)	16 (42.1)	
Portal Hypertension	Yes	2 (25.0)	6 (75.0)	0.134(**)
	No	29 (56.9)	22 (43.1)	
Periportal thickening	Yes	18 (46.2)	21 (53.8)	0.170(*)
	No	13 (65.0)	7 (35.0)	
Gallbladder stones	Yes	2(40.0)	3(60.0)	1.000(**)
	No	23(50.0)	23(50.0)	
Biliary sludge	Yes	6 (31.6)	13 (68.4)	0.055(*)
	No	19(59.4)	13(40.6)	
Gallbladder wall thickening	Yes	1 (11.1)	8 (88.9)	0.024(**)
	No	24 (57.1)	19 (42.9)	
Splenomegaly	Yes	6 (60.0)	4 (40.0)	0.607
	No	24 (51.1)	23 (48.9)	
Laboratory findings		Outcome		p-value
		Hospital discharge (%)	Death (%)	
C-reactive protein test	Yes	23(47.9)	25(52.1)	(**)0.610
	No	3(75.0)	1(25.0)	
Abnormal leukocytes count	Yes	10(37.0)	17(63.0)	(*)0.016
	No	17(70.8)	7(29.2)	
Abnormal Platelets count	Yes	6(33.3)	12(66.7)	(*)0.038
	No	21(63.60)	12(36.4)	

Abnormal Creatinine	Yes	10(35.7)	18(62.3)	(*)0.019
	No	17(68.0)	8(32.0)	
Abnormal liver enzymes	Yes	14(48.3)	15(51.7)	(*)0.644
	No	11(55.0)	9(45.0)	
Comorbidities		Outcome		p-value
		Hospital discharge (%)	Death (%)	
Obesity	Yes	13(52.0)	12(48.0)	(*)0.984
	No	15(51.7)	14(48.3)	
Need of hemodialysis during hospital admission	Yes	7(29.2)	17(70.8)	(*)0.003
	No	24(68.6)	11(31.4)	
Presence of Deep vein Thrombosis	Yes	10(50.0)	10(50.0)	(*)0.779
	No	21(53.8)	18(46.2)	
Previous hepatopathy	Yes	6(54.5)	5(45.5)	(*)0.883
	No	25(52.1)	23(47.9)	

Legend: *- Chi-square test. **- Fisher's exact test



A 64-year-old woman diagnosed with severe COVID-19, who had no prior history of chronic liver disease, presented a marked ALT elevation (>10 times the limit of normality) and progressed to death, presenting signs of acute hepatitis in the US, including a "starry sky" aspect of the hepatic parenchyma (bright echogenic dots observed on a decreased parenchymal echogenicity background), periportal thickening, marked thickening of the gallbladder wall with sludge, accompanied by ascites.

Figure 1: (A) Representation of "starry sky" appearance on ultrasound. Gray-scale ultrasound images revealed diffuse hepatic parenchymal hypoechoogenicity, resembling a "starry sky" appearance and increased echogenicity was observed in the periportal spaces (indicated by a white arrow) in (B). Furthermore, gallbladder wall thickening and signs of cholestasis were evident in image (C).