



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

MARIANA DA SILVA ARBUÉS

**FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES
DIAGNOSTICADOS COM COVID-19**

Salvador
2022

MARIANA DA SILVA ARBUÉS

**FREQUÊNCIA DAS ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES
DIAGNOSTICADOS COM COVID-19**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), apresentado ao curso de graduação de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Lourianne Nascimento
Cavalcante

Salvador
2022

*Dedico esse estudo a todos pacientes e
famílias afetadas pela pandemia da
COVID-19*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus que me fez chegar até aqui e me ajudou a encontrar os caminhos e as pessoas certas para o desenvolvimento desse trabalho. Agradeço aos meus pais, Leila e Luís, que sempre me apoiaram e continuam me apoiando não só no caminho da medicina, mas da vida. Agradeço também ao meu colega de pesquisa, Elvis Paim, que participou de toda caminhada e esteve ao meu lado durante todo o processo. À minha orientadora, Dra. Lourianne Cavalcanti, que me deu a honra de realizar essa pesquisa e esse trabalho ao seu lado, sempre estando disponível e me dando o suporte necessário para que tudo ocorresse bem. Agraço também à minha professora de metodologia da pesquisa, Profa. Maria de Lourdes, por ter ajudado a me guiar nesse processo de construção do trabalho.

Gratidão a todos que me ajudaram a trilhar esse caminho até aqui.

RESUMO

Introdução: Em dezembro de 2019, a OMS foi alertada sobre vários casos de pneumonia, especialmente na cidade de Wuhan, na China, por um vírus desconhecido. Desde então, o vírus se espalhou de forma rápida por todos os países do mundo, tornando-se uma pandemia. O rápido crescimento da Covid-19 e o grande número de mortes atraiu bastante atenção e fomentou inúmeros estudos que começaram a ser realizados com intuito de produzir uma vacina e entender o padrão de acometimento viral. Apesar do sistema respiratório ser o mais acometido, foi observado, posteriormente, que alguns pacientes apresentavam sintomas e alterações laboratoriais – indicando fortemente um acometimento do sistema digestório. Assim, faz-se importante o estudo da frequência das alterações clínicas e laboratoriais gastrointestinais em pacientes com COVID-19, bem como suas evoluções. **Objetivo:** Verificar a frequência das alterações clínicas e laboratoriais relacionadas ao trato gastrointestinal em pacientes com diagnóstico de COVID-19 atendidos em uma rede de hospitais terciários. **Metodologia:** estudo observacional do tipo corte transversal, concorrente, envolvendo todos os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, admitidos entre março e dezembro de 2020, com diagnóstico de COVID-19, confirmado por RT-PCR. A coleta de dados foi feita através de formulário padronizado em hospitais da rede e compartilhados através da REDcap. Dados foram analisados no software SPSS. **Resultados:** O total de 3555 pacientes foram incluídos no estudo, dentre os quais estavam 59,9% (n=2129) homens e 40,1% (n=1424) mulheres, 41% (n=1459) tinham alguma comorbidade, sendo 22,4% (n=769) obesos e 1,1% (n=38) tinha doença hepática crônica. No momento da admissão, 39,6% (n=1409) apresentaram SatO₂<94% e em 48,2% (n=1712) a SatO₂ aferida foi >94% e 78,8% foram admitidos em unidade de cuidados intensivos. A diarreia foi o único sintoma relacionado ao TGI relatado nesse estudo, observado em 15% das admissões (n=534). As alterações de enzimas hepáticas foram observadas com valores médios de AST 77,1 UI/L e ALT 67,7 UI/L, com níveis mais elevados em pacientes com evolução de maior gravidade e em admissão na terapia intensiva. **Conclusão:** As alterações de enzimas hepáticas e diarreia foram os achados mais frequentemente observados relacionados ao trato digestivo e hepático em pacientes admitidos com diagnóstico da Covid-19, ainda em período que não se conhecia muito sobre o vírus e sua virulência e não se tinham vacinas.

Palavras-chave: Alterações gastrointestinais. COVID-19. Transaminases.

ABSTRACT

Introduction: In december 2019, the WHO was alerted about many cases of pneumonia, specially in the city of Wuhan, China, caused by a new virus. Since then, the virus spred very quickly through many countries in the world, becoming a pandemic. COVID-19's fast growth and the great numbers of deaths drew a lot of attention and promoted large studies that aimed getting to know more about the virus and finding a vaccine. Although the respiratory system was the most affected, many patients presented with gastrointestinal symptoms, indicating that the digestive system could be affected as well. Besides, there are a few studies concerning theses gastrointestinal alterations and its prognosis. Therefore, it is important the review about the frequency of clinical and laboratorial alterations related to the gastrointestinal sistem in pacientes diagnosed with COVID-19. **Objective:** Verify the frequency of clinical and laboratorial alterations related to the gastrointestinal sistem in patients diagnosed with COVID-19 attended in a hospital network. **Methodology:** cross-sectional observational study involving pacientes with age 18 or above it, admitted between march and december of 2020, diagnosed with COVID-19 confirmed by RT-PCR. **Results:** A total of 3555 patients were included in this study, among them there were 59,9% (n=2129) men and 40,1% (n=1424) women, 41% (n=1459) had some comorbidity, being 22,4% (n=769) obese and 1,1% (n=38) had cronic liver deasease. At the admission's moment, 39,6% (n=1409) presented with SatO₂<94%, 48,2% (n=1712) had SatO₂ >94% and 78,8% were admitted in the ICU. Diarrheia was the only symptom related to the gastrointestinal sistem mentioned in this study, observed in 15% (n=524) of the patients. Changes in the level of liver enzymes were noticed with ALT media of 67,7 and AST 77,1. Patients in the intesive care unit presented with higher levels of liver enzymes. **Conclusion:** Elevations in liver enzymes and diarrheia were the alterations most frequently found and observed regarding gastrointestinal sistem and hepatic in patients admitted with COVID-19 diagnosi, in a period we did not have much information and data about the deasease and the Sars-CoV-2.

Keywords: Gastrointestinal symptoms. COVID-19. Liver enzymes.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVOS	7
2.1 Objetivos gerais	7
2.1 Objetivos específicos	7
3. REVISÃO LITERÁRIA	8
4. MATERIAIS E MÉTODOS	13
4.1 Desenho do estudo	13
4.2 Local, duração e período do estudo	13
4.3 População do estudo	13
4.3.1 População alvo e população acessível	13
4.3.2 Critério de Elegibilidade	13
4.3.3 Tamanho e seleção amostral	13
4.3.4 Fonte de dados	13
4.3.5 Instrumento de coleta de dados	13
4.3.3 Procedimentos de coleta de dados	13
4.4 Variáveis do estudo	13
4.5 Plano de análise dos dados	14
4.3 Aspectos éticos	14
5. RESULTADOS	15
6. DISCUSSÃO	19
7. CONCLUSÃO	21
8. REFERÊNCIAS	22
9. ANEXO	24

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, a OMS foi alertada sobre vários casos de pneumonia, especialmente na cidade de Wuhan, na China, por um vírus desconhecido. Em torno de uma semana depois, os cientistas descobriram que o vírus era da família CoV, já conhecida por se apresentar provocando síndromes respiratórias em outros momentos da história. Desde então, o vírus se espalhou de forma rápida por todos os países do mundo, tornando-se uma pandemia.

O rápido crescimento da Covid-19 e o grande número de mortes atraiu bastante atenção e fomentou inúmeros estudos que começaram a ser realizados com intuito de produzir uma vacina e entender o padrão de acometimento viral¹. Com esses estudos, foi descoberto o mecanismo de ação do vírus e a importância da proteína SPIKE, que é responsável por se conectar com o receptor celular enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), conseguindo, assim, entrar na célula hospedeira¹. O receptor ECA2 está presente nos pulmões, esôfago, íleo, cólon, fígado, miocárdio, bexiga e até na mucosa oral. Logo, entende-se como o vírus consegue apresentar variadas manifestações clínicas, acometendo os diversos sistemas do corpo².

As manifestações clínicas mais comuns são febre (79%), tosse (58%) e fadiga (29,3), ou seja, o sistema respiratório é o mais acometido. Entretanto, cerca de um terço dos pacientes apresentam queixas gastrointestinais. Isto é, a COVID-19 também apresenta complicações extrapulmonares, acometendo, inclusive, o sistema digestório, sendo capaz de provocar diversas manifestações gastrointestinais. Dentre elas, as mais relatadas, até então, são náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, anorexia, disgeusia, sendo que o sintoma gastrointestinal mais comum é a diarreia (11.5%)⁵.

Acerca do prognóstico de pacientes com COVID-19, aproximadamente 60% dos doentes sem sintomas digestivos apresentaram recuperação. Contudo, apenas 34,3% dos pacientes que tiveram sintomas gastrointestinais se recuperaram⁴. Além disso, notou-se que os pacientes que apresentaram

quadro grave de COVID-19 tinham alto risco de desenvolver complicações gastrointestinais. Numa comparação feita entre pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave, foi percebido que os pacientes com COVID-19 tinham duas vezes mais complicações gastrointestinais do que os pacientes sem COVID-19³. Isto é, percebe-se que as manifestações não são apenas em decorrência da doença, mas podem ser atribuídas ao vírus da COVID-19 em si. Aventou-se potencial relação entre a presença dos sintomas gastrointestinais e o agravamento da doença, contudo, conforme aprofundou-se o conhecimento sobre a doença, esta associação não se confirmou. Ainda existem poucos dados acerca de tais manifestações e seus prognósticos. Assim, faz-se importante o estudo da frequência e características das manifestações relacionadas ao trato digestório em pacientes com COVID-19, bem como suas evoluções.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Verificar a frequência das alterações clínicas e laboratoriais relacionadas ao trato gastrointestinal em pacientes com diagnóstico de COVID-19 atendidos em uma rede de hospitais terciários.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Avaliar a frequência dos sintomas gastrointestinais
- Identificar a frequência de pacientes com doença hepática crônica admitidos com covid-19
- Descrever as alterações laboratoriais relacionadas ao perfil hepático de pacientes admitidos
- Identificar a proporção de pacientes que evoluíram para UTI e a frequência de alterações relacionadas ao TGI

3. REVISÃO DA LITERATURA:

A COVID-19 se espalhou pelo mundo em pouco tempo se tornando uma pandemia com um número de mortos bastante assustador e chamando atenção de inúmeros estudiosos. Atualmente, com os estudos realizados, já se sabe sobre o mecanismo de ação do vírus, SARS-CoV-2 (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), no organismo humano e suas principais manifestações clínicas¹.

O Sars-CoV-2 é um betacoronavírus, ou seja, um vírus que, observado por microscopia crioeletrônica, é uma partícula aproximadamente esférica com um viroplasma denso. Esse vírus possui três proteínas transmembrana contidas no seu envelope lipídico viral: as proteínas de membrana (M) e de envelope (E), além da proteína Spike (S). Os trímeros S saem da bicamada lipídica que demarca a região do viroplasma e ligam-se ao receptor Enzima Conversora de Angiotensina II (ACE2), que está na superfície das células-alvo. A proteína Spike altera significativamente sua estrutura para permitir a fusão e, posteriormente, a captação do vírus para dentro da célula⁵.

É importante salientar que, com a disseminação, variantes mais transmissíveis foram surgindo, apresentando atualmente quatro delas: variante Alfa - identificada no Reino Unido, Beta - identificada na África do Sul, variante Gama - identificada no Brasil e, por fim, a última, identificada na Índia, a variante Delta. A maioria dos sintomas provocados por essas variantes são bem semelhantes, o que as diferencia é a capacidade de transmissão, replicação e a capacidade de driblar o sistema imune de quem já se vacinou ou já adquiriu anticorpos através da infecção pelo vírus.

Nesse tempo de dois anos, foi observado que os pacientes com COVID-19 cursaram com diversas manifestações clínicas, sendo principalmente, relacionadas ao sistema respiratório. Logo, sinais e sintomas gripais e febre são os mais comuns nos pacientes contaminados com SARS-CoV-2³.

Entretanto, com o avanço da pandemia e dos estudos, notou-se que o vírus era capaz de extrapolar o trato respiratório e alcançar outros sistemas, em decorrência da presença da ACE2 em outros órgãos, provocando diversas outras manifestações, inclusive no trato gastrointestinal.

Enquanto a maior parcela dos pacientes apresenta tosse, febre, dispneia e perda do olfato e paladar, cerca de um terço dos pacientes cursa com sintomas gastrointestinais³. Em um estudo com 4243 pacientes, foi observada a presença desses sintomas em 17.6% dos pacientes⁴. Desses, os mais comuns são anorexia, diarreia, dor abdominal, além de náuseas e vômitos, sendo que a maioria dos pacientes se apresenta ao hospital com queixa primária de diarreia³. Possivelmente, o trato gastrointestinal é tão suscetível ao Sars-CoV-2 devido à alta expressão de receptores ACE2 no intestino. Assim, os sintomas clínicos podem ser causados pela ação direta do vírus ou pela resposta inflamatória desencadeada por danos aos tecidos e órgãos.

Um estudo realizado com 18.246 pacientes observou que a diarreia foi o sintoma mais presente (11.5%), seguida de náuseas e vômitos (6.3%) e dor abdominal (2.3%)⁷. Ainda nesse estudo, foi observado que os pacientes com a apresentação mais grave da doença são mais propensos a apresentar dor abdominal, elevação das enzimas hepáticas e lesões quando comparados aos pacientes com quadro mais leve, sendo associado a um pior prognóstico.

Com relação à prevalência dos sintomas gastrointestinais entre homens e mulheres, pode-se citar um estudo feito com pacientes, no qual, a diferença na quantidade de participantes homens (50.5%) e mulheres (49.5) foi insignificante. O estudo mostrou que a prevalência desses sintomas é bem similar entre homens e mulheres, sendo 51.1% e 49.5%, respectivamente⁷.

As complicações gastrointestinais relacionadas com o SARS-CoV-2 são diversas, incluindo lesão hepática aguda e elevação das transaminases, colecistite aguda, pancreatite aguda, isquemia mesentérica³, dentre outros.

Sabe-se que no fígado pode-se encontrar receptores ACE2 para a Sars-CoV-2, o que explica a possibilidade de dano hepático subsequente a COVID-19. Tal dano pode ocorrer por diferentes mecanismos, dentre os quais estão o efeito citopático direto, reação imunológica descontrolada ou, ainda, sepse. O acometimento desse órgão se associa a aumentos na alanina transaminase (ALT), de 21 para 76% e da aspartato aminotransferase (AST), de 14 para 58%⁸. Ademais, existe correspondência entre o dano hepático e um pior prognóstico em pacientes com COVID-19 e inúmeros estudos sugerem que o nível de elevação das transaminases corresponde a um preditor independente de mortalidade³.

A colecistite aguda associada à COVID-19 também vem sendo bastante relatada, especialmente em pacientes em estado grave. Na maioria dos pacientes, a colecistite é acalculosa, tendo sua etiologia ainda desconhecida⁷. O que se sabe é que o RNA do Sars-CoV-2 foi encontrado na parede da vesícula biliar de pacientes que realizaram colecistectomia. Isto é, a colecistite pode ser decorrente de um dano direto à vesícula.

Além disso, a associação entre o Sars-CoV-2 e a pancreatite aguda também é bastante relatada e, embora não se saiba exatamente qual a relação, acredita-se que a pancreatite aguda é provocada diretamente pelo vírus⁷. Uma vez que em pacientes com pseudocisto pancreático, foi encontrado RNA viral no fluido drenado, mostrando que o vírus pode contaminar o parênquima pancreático, trazendo complicações. Ademais, notou-se que cerca de 56% dos pacientes na UTI desenvolvem íleo paralítico e intolerância alimentar, sendo possivelmente em decorrência das altas doses dos sedativos e opioides³.

Ainda considerando as complicações gastrointestinais, foi observado em pacientes em estado grave, a presença de RNA viral em úlceras esofágicas, além de estômago, duodeno e tecido retal. É interessante saber que o RNA do Sars-CoV-2 foi identificado nas fezes e no swab anal de pacientes infectados. Um estudo realizado com 95 pacientes hospitalizados com COVID-19 na China, analisou a associação entre sintomas gastrointestinais e presença do Sars-CoV-2 em 65 desses pacientes, sendo que 42 apresentavam sintomas

gastrointestinais. O RNA viral foi detectado em amostras de fezes de mais da metade dos pacientes com sintomas gastrointestinais (52.4%) e em cerca de 40% dos pacientes sem queixas relacionadas ao trato digestivo⁹. Além disso, alguns dados mostram que o RNA viral pode permanecer detectável nas fezes dos pacientes mesmo após os testes realizados com amostras respiratórias darem negativo⁷. Ou seja, a transmissão oral-fecal pode ser uma via de disseminação da doença.

A complicação gastrointestinal mais preocupante encontrada em pacientes com COVID-19 é a isquemia mesentérica, sendo que a incidência encontrada em estudos de coorte com pacientes em estado grave foi de 3.8% a 4%. Os sinais mais comuns de isquemia mesentérica nesses pacientes são intolerância alimentar na UTI, distensão abdominal, aumento de leucócitos, aumento da necessidade de vasopressores e/ou acidose metabólica aparentemente inexplicável. Apesar de tudo, a fisiopatologia da isquemia mesentérica nos pacientes em quadro grave de COVID-19 ainda é incerta e a mortalidade desses pacientes chega a 40%³. Sabe-se que os pacientes com COVID-19, apresentam uma coagulopatia inflamatória que pode estar relacionada com a piora da doença pulmonar, trombose venosa profunda, AVE, falência renal e, possivelmente, esse mesmo mecanismo pode estar associado à isquemia mesentérica³.

Sob outra perspectiva, é importante perceber que alguns pacientes que já possuem como antecedente doença gastrointestinal crônica podem apresentar maior gravidade com a infecção por COVID-19. Os potenciais fatores de risco nestes pacientes incluem a inflamação intestinal, comorbidades e o uso de glicocorticoides. Alguns estudos mostram ainda que a prevalência de COVID-19 em pacientes com doença inflamatória intestinal não é maior do que a população em geral. Entretanto, o uso de glicocorticoides nesses pacientes pode aumentar o risco de apresentar um quadro grave da doença¹⁰.

Assim, considerando os sintomas gastrointestinais e suas possíveis complicações, pode-se perceber a importância de analisar a frequência dessas alterações nos pacientes com COVID-19, bem como suas evoluções na UTI.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 **Desenho do estudo:** trata-se de um estudo exploratório de dados, descritivo, multicêntrico observacional, tipo corte transversal.

4.2 **Local, duração e período do estudo:** hospitais terciários de rede privada do Brasil, no período entre 1 de março de 2020 até 31 de dezembro de 2020, compreendendo a primeira onda da COVID-19.

4.3 **População do estudo:** pacientes com idade igual ou superior a 18 anos diagnosticados com COVID-19, através do teste molecular e/ou testes sorológicos.

4.3.1 População alvo e população acessível

População alvo: pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19, com indicação de internamento.

População acessível: pacientes com diagnóstico de COVID-19, internados em hospitais privados terciários no Brasil.

4.3.2 Critérios de Elegibilidade

Critérios de inclusão: pacientes com 18 anos ou mais, diagnosticados com COVID-19 através do teste molecular e/ou testes sorológicos e indicação de internamento hospitalar

Critérios de exclusão: pacientes com sintomas sugestivos, porém sem confirmação sorológica de infecção por SARS-CoV-2.

4.3.3 **Tamanho e seleção amostral:** foram incluídos todos os pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade no período designado para o estudo.

4.3.4 **Fonte de dados:** prontuário médico

4.3.5 **Instrumento de coleta de dados:** formulário padronizado preenchido no REDCap pela equipe assistente.

4.3.6 **Procedimento da coleta de dados:** Os subinvestigadores dos hospitais da rede avaliaram os critérios de elegibilidade, incluindo os dados baseados na revisão de prontuários. A coleta de dados e tabulação dos dados foram sistematizados perante formulário padronizado compartilhados por meio do REDCap da instituição. Foram avaliadas a frequência dos sintomas gastrointestinais incluindo náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal,

odinofagia, sangramento do trato gastrointestinal, disgeusia (alteração do paladar) e anorexia (este sintoma foi analisado à parte dos demais). Foram determinados, ainda, os níveis das enzimas hepáticas, especialmente das aminotransferases na admissão e no momento do seu pico, bem como das bilirrubinas e provas de função hepática. Além disso, dados clínicos referentes à infecção pela COVID-19 e evolução foram coletados.

Foi definido como infecção por Sars-CoV-2, teste de Biologia Molecular (RT-PCR) com resultado detectável para Sars-CoV-2, no qual pesquisa-se o RNA viral na amostra coletada pelo swab. Ou, ainda, testes imunológicos (teste rápido ou sorologia clássica) que realizam a detecção de anticorpos, com resultado positivo para anticorpos IgM e/ou IgG, em amostra coletada pós 7 dias do início dos sintomas.

4.4 Variáveis do estudo:

- Sexo
- Número de comorbidades
- Admissão em UTI
- Frequência de indivíduos que foram para ventilação mecânica
- Frequência dos sinais e sintomas gastrointestinais
- Frequência da alteração de transaminases

4.5 Análise dos dados: Foi realizada análise exploratória dos dados com cálculo das médias, desvios-padrões das variáveis numéricas e cálculos de proporções das variáveis categóricas. Todas as análises foram conduzidas pelo software SPSS.

4.6 Aspectos éticos: O estudo está de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), todos os preceitos éticos estabelecidos foram respeitados no que se refere a zelar pela legitimidade, pela privacidade e sigilo das informações. Buscando sempre que os benefícios prevalecessem sobre os riscos e/ou desconfortos previsíveis. Visto que, o engajamento ético é inerente ao desenvolvimento científico. O estudo foi encaminhado ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital São Rafael- Rede D'or como centro primário e repassado para aprovação de centros satélites da rede. Foi proposto e autorizado pelo Comitê de Ética em Pesquisa a isenção da aplicação de Termo

de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), por ser fundamentada em coleta retrospectiva de dados de prontuário.

5. RESULTADOS

Foram incluídos 3555 pacientes diagnosticados com COVID-19 no período entre março e dezembro de 2020.

Com relação ao perfil demográfico, 59,9% (n=2.129) eram do sexo masculino e 40,1% (n=1.424) do sexo feminino. Analisando a presença de comorbidades, 59% (n=2096) não apresentavam nenhuma, 32,6% (n=1158) apresentavam apenas uma comorbidade, 7,9% (n=282) apresentavam duas comorbidades e 0,5% (n=19) apresentaram três. (Tabela 1)

Tabela 1 – Dados clínicos e demográficos dos pacientes com diagnóstico de COVID-19 admitidos em hospitais terciários da rede privada do Brasil.

Variáveis	Frequência (n)	Percentual %
Sexo		
Masculino	2129	59,9
Feminino	1424	40,1
Ignorado	2	2
Tem comorbidade?		
Sim	1459	41,0
Não	2096	59,1
Número de comorbidades		
Ausente	2096	59,0
1	1158	32,6
2	282	7,9
3	19	0,5

Fonte: próprio autor

Foi observada frequência de 1,1% (n=38) pacientes que apresentavam doença hepática prévia e 22,4% (n=796) eram obesos. Desses pacientes, 15% (n=534) foram admitidos apresentando diarreia como sintoma principal, sem outros sintomas relacionados ao trato gastrointestinal relatados. Ainda se notou 39,6% (n=1409) apresentaram saturação menor ou igual a 94%. Com relação ao D-dímero, 25,1% (n=891) foram admitidos com valor menor que 500, 18,4% (n=653) apresentaram valor entre 501 e 1000, 19,1% (n=680) estavam com valor maior que 1000. (Tabela 2)

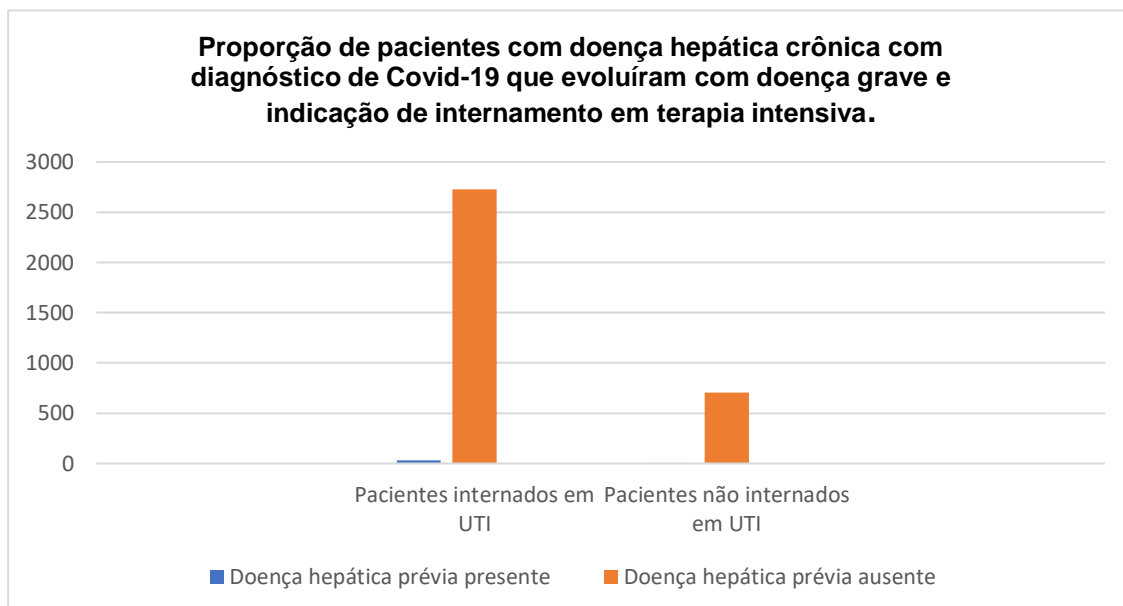
Tabela 2 – Dados clínicos dos pacientes com diagnóstico de COVID-19 admitidos em hospitais terciários da rede privada do Brasil.

Variáveis	Frequência (n)	Percentual(%)
UTI		
Sim	2803	78,8
Não	710	20,0
Sem informação	42	1,2
Doença hepática		
Sim	38	1,1
Não	3472	97,7
Sem informação	42	1,2
Obesidade		
Não	2643	74,3
Sim	796	22,4
Sem informação	116	3,3
Diarreia		
Sim	534	15,0
Não	2940	82,7
Sem informação	81	2,3
Saturação de oxigênio na chegada		
<= 94%	1409	39,6
>94%	1712	48,2
Sem informação	81	2,3
Ddímero		
<= 500	891	25,1
501 a 1000	653	18,4
>1000	680	19,1
Sem informação	1331	37,4

Fonte: próprio autor

Nesse contexto, 78,8% (n=2803) pacientes foram internados em unidade de terapia intensiva; destes 1,2% (n=33) tinham doença hepática prévia. (Tabela 3)

Tabela 3



Fonte: próprio autor

Sob outra perspectiva, foi observada uma taxa de 9,6% (n=336) de pacientes críticos, ou seja, que necessitaram de ventilação mecânica. Dentre os pacientes críticos, a média da elevação da ALT foi de 14,4 (desvio padrão) e a média da elevação de AST foi de 125,8 (desvio padrão). Já nos pacientes não críticos, a média da elevação de ALT foi de 23,9 (desvio padrão), enquanto que a média da elevação de AST foi de 40,1 (desvio padrão). Com relação às alterações nos valores de D-dímero, foi observada uma média de 1393,1 nos pacientes. (Tabela 4)

Tabela 4 – Estatísticas descritivas das variáveis (D-dímero, ASTSGOT, ALTSGOT)

Estatísticas descritivas	D-dímero	AST	ALT
Média	1393,1	77,1	67,7
Mediana	628,5	35,0	38,0
Desvio-padrão	5117,4	535,2	263,6

Fonte: próprio autor

6. DISCUSSÃO:

O presente estudo foi realizado no contexto do surgimento da pandemia de COVID-19, durante a primeira onda, período no qual pouco se conhecia sobre a patologia e ainda não se tinham vacinas ou perspectivas terapêuticas. Com a intenção de obter maiores conhecimentos sobre o novo vírus, Sars-CoV-2, suas características clínicas, bem como sua relação com o sistema digestivo e prognóstico, estudos nas diferentes populações tornaram-se necessários. A atual análise traz como objetivo descrever a frequência das alterações clínicas e laboratoriais relacionadas ao trato gastrointestinal identificadas em pacientes com diagnóstico de COVID-19 atendidos em rede privada de hospitais terciários.

A descrição do perfil clínico e demográfico aponta uma predominância de indivíduos do sexo masculino. A maioria dos pacientes não apresentava comorbidades e dos que apresentavam, apenas 8,4% possuíam mais de uma. A obesidade só foi observada em uma pequena parcela. A existência de comorbidade e, ainda, a presença de múltiplas comorbidades estão associadas a evolução da infecção por COVID-19 com gravidade do quadro (infecção hospitalar, admissão em UTI, intubação, ventilação mecânica ou morte)¹².

Analisando os dados, notou-se que a diarreia, apesar de não estar presente na maioria dos pacientes, foi o sintoma gastrointestinal mais prevalente. Alguns estudos descrevem a anorexia como sintoma mais frequente, seguida da diarreia, outros já descrevem a diarreia como sintoma mais prevalente, seguida de vômitos, náuseas e dor abdominal, sendo que, em pacientes pediátricos, vômito é o sintoma mais predominante^{3,6,7,10,11}.

Observou-se uma elevação dos valores do d-dímero em mais de 50% dos pacientes, demonstrando uma relação entre a gravidade da infecção pelo Sars-CoV-2 e alteração desses valores, fato corroborado por outros estudos que mostraram também que, em pacientes não sobreviventes, ocorreu uma elevação progressiva dos valores de d-dímero, em comparação com pacientes sobreviventes que apresentaram um aumento mais estável¹².

Os resultados mostram, ainda, que a maioria dos pacientes evoluiu com gravidade e foi internada em unidade de terapia intensiva. As taxas de

admissão variam muito e estão relacionadas a diversos fatores além dos riscos e comorbidades dos pacientes, como fatores locais, culturais, critérios de admissão que variam a depender do país e diferenças na prática médica. Com a evolução da pandemia e as novas ondas, as taxas de admissão na terapia intensiva caíram progressivamente, em decorrência tanto do avanço das terapias como da vacina¹².

Apenas uma pequena parcela dos pacientes admitidos na terapia intensiva possuía doença hepática prévia, não sendo possível observar relação direta entre doença hepática e evolução com gravidade no presente estudo. Entretanto, sabe-se que o fígado é susceptível ao Sars-CoV-2 devido à presença dos receptores ECA2 (enzima conversora de angiotensina) nas suas células epiteliais¹⁰. Em estudo realizado com 2780 pacientes (250 com doença hepática crônica), foi observado que quem possuía doença hepática prévia apresentava maior taxa de mortalidade quando comparado com os outros pacientes. Ainda segundo esse estudo, a gravidade da doença hepática também foi associada com aumento do risco de mortalidade em pacientes diagnosticados com COVID-19. Os pacientes com cirrose apresentaram maior risco de mortalidade¹⁰.

Nessa perspectiva, foram analisados os valores de transaminases desses pacientes e foi possível perceber alterações. O padrão de elevação apresentava-se frequentemente com valores de AST maiores do que ALT, sendo esse padrão associado a gravidade¹⁰. Normalmente, a elevação dessas enzimas era discreta – menor do que cinco vezes o valor de referência – apesar de existirem casos de elevações maiores e até de hepatite aguda grave. Muitos estudos sugerem que o grau de elevação dessas enzimas é um marcador de gravidade e um preditor independente de mortalidade³. O aumento das transaminases foi associado também a lesão hepática aguda em pacientes com COVID-19. Assim, no presente estudo, foi possível observar que os pacientes que evoluíram para UTI apresentaram uma elevação significativamente maior das transaminases comparado com os pacientes que não evoluíram criticamente.

O presente estudo apresenta algumas limitações, uma vez que sua análise foi realizada com dados coletados no contexto da primeira onda da COVID-19, no

qual os sintomas e repercussões respiratórias chamavam mais atenção das equipes, sendo negligenciadas informações sobre os outros sistemas. Além disso, por ser uma análise retrospectiva, a avaliação dos dados torna-se limitada. Contudo, o número de pacientes avaliados traz, ainda assim, um reflexo do quadro enfrentado naquele momento.

7. CONCLUSÃO

Os dados refletem a primeira onda da Covid-19. As alterações de enzimas hepáticas e diarreia foram os achados mais frequentemente observados relacionados ao trato digestivo e hepático em pacientes admitidos com diagnóstico da Covid-19, ainda em período que não se conhecia muito sobre o vírus e sua virulência e não se tinham vacinas.

A colangiopatia pós-covid e outros desfechos ainda não haviam sido reportados, sendo a dispneia o achado que mais chamava atenção das equipes. Contudo, iniciava-se uma onda de automedicação de terapêuticas empíricas que confundiam efeitos deletérios do SARS-COV-2 e eventos adversos potencialmente graves. O contexto social, epidemiológico e científico da época podem ser fatores limitantes de informações adicionais deste estudo, que retrata a primeira onda de sinais e sintomas, onde os quadros digestivos já apontavam como os seguintes na escala de frequência.

8. REFERÊNCIAS

1. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A V., Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;96(1142):753–8.
2. Huang Y, Yang C, Xu X feng, Xu W, Liu S wen. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2020;41(9):1141–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4>
3. Kaafarani HM. COVID-19: Gastrointestinal symptoms and complications - UpToDate. 2021;1–15. Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-gastrointestinal-symptoms-and-complications#H808210930%0Ahttps://www.uptodate.com/contents/covid-19-gastrointestinal-symptoms-and-complications?search=covid-19-complications&source=search_result&selectedTitle=4~1
4. 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*. 2020;159(1):81–95.
5. Ke Z, Oton J, Qu K, Cortese M, Zila V, McKeane L, et al. Structures and distributions of SARS-CoV-2 spike proteins on intact virions. *Nature*. 2020;588(7838):498–502
6. Nabil A, Elshemy MM, Uto K, Soliman R, Hassan AA, Shiha G, et al. Coronavirus (Sars-cov-2) in gastroenterology and its current epidemiological situation: An updated review until January 2021. *EXCLI J*. 2021;20(December 2019):366–85.
7. da Silva FAF, de Brito BB, Santos MLC, Marques HS, da Silva Júnior RT, de Carvalho LS, et al. Covid-19 gastrointestinal manifestations: A systematic review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:1–11.
8. TESTINO G, DI BIAGIO A, FAGOONEE S, PELLICANO R. SARS-CoV-2, alcohol consumption and liver injury. *Minerva Med*. 2021;
9. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69(6):997–1001.

10. Fix O, Grover S. COVID-19: Issues related to liver disease in adults - UpToDate. UpToDate [Internet]. 2021;1–25. Available from: https://www.uptodate.com.acs.hcn.com.au/contents/covid-19-issues-related-to-liver-disease-in-adults?search=remdesivirLFT&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
11. PAN, L. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. **American Journal of Gastroenterology**, v. 115, n. 5, p. 766–773, 2020.
12. PROVINCE, H.; CENTERS, U.S.; CONTROL, D. COVID-19 : Clinical features. P. 1–50, 2022.

9. ANEXO I

1 of 13

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Protocolo de Caracterização Clínica para Infecções Emergentes Severas do ISARIC/OMS: Coronavírus

Pesquisador: Fernando Augusto Bozza

Área Temática: Pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro;

Versão: 2

CAAE: 29496920.8.0000.5262

Instituição Proponente: INSTITUTO D'OR DE PESQUISA E ENSINO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.937.839

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1510416.pdf, de 20/03/2020).

INTRODUÇÃO

Doença infecciosa é a maior causa de óbito em todo mundo. Novos agentes infecciosos, como SARS, MERS e outros novos coronavírus, novos vírus da influenza, vírus que causam febre hemorrágica viral (por exemplo, Ebola) e vírus que afetam o sistema nervoso central (SNC), como TBEV e Nipah, exigem investigação para compreender a biologia e a patogênese do patógeno no hospedeiro. Mesmo para infecções conhecidas, a resistência às terapias antimicrobianas é difundida e faltam tratamentos para controlar as respostas potencialmente deletérias do hospedeiro. Para desenvolver uma compreensão mecanística dos processos da doença, de modo que os fatores de risco para a doença severa possam ser identificados e os tratamentos possam ser desenvolvidos, é necessário compreender as características do patógeno associadas à virulência, a dinâmica da replicação e a evolução do patógeno no hospedeiro, a dinâmica da resposta do hospedeiro, a farmacologia das terapias antimicrobianas ou direcionadas ao hospedeiro, a dinâmica da transmissão e os fatores subjacentes da suscetibilidade individual. O

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.937.839

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1510416.pdf	20/03/2020 07:19:05		Aceito
Outros	Carta_esclarecimento.pdf	20/03/2020 07:18:11	Fernando Augusto Bozza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_hcor.PDF	20/03/2020 07:17:12	Fernando Augusto Bozza	Aceito
Outros	ISARIC_nCoV_CRF_12032020.pdf	19/03/2020 13:08:17	Fernando Augusto Bozza	Aceito
Outros	Carta_resposta_parecer3917261.docx	19/03/2020 13:07:35	Fernando Augusto Bozza	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_rededor.pdf	19/03/2020 13:06:56	Fernando Augusto Bozza	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termo_compromisso.pdf	19/03/2020 13:06:38	Fernando Augusto Bozza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ISARIC_nCoV_TCLE18032020_representante_destacado.docx	19/03/2020 13:06:23	Fernando Augusto Bozza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ISARIC_nCoV_TCLE18032020_representante.docx	19/03/2020 13:06:10	Fernando Augusto Bozza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ISARIC_nCoV_TCLE18032020_destacado.docx	19/03/2020 13:05:58	Fernando Augusto Bozza	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	ISARIC_nCoV_TCLE18032020.docx	19/03/2020 13:05:48	Fernando Augusto Bozza	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_covid.pdf	19/03/2020 13:04:35	Fernando Augusto Bozza	Aceito
Outros	Email_nCOV_CONEP.pdf	13/02/2020 16:29:51	Fernando Augusto Bozza	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ISARIC_CCP_v3_1_Protocolo.pdf	13/02/2020 16:28:33	Fernando Augusto Bozza	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br