



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO CENTRO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

**AVALIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS
RELACIONADAS AO SISTEMA GASTROINTESTINAL E PROGNÓSTICO EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19.**

RECIFE

2024

Catálogo de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Carvalho, Thiago Henrique Fernandes de.

Avaliação das manifestações clínicas e laboratoriais relacionadas ao sistema gastrointestinal e prognóstico em pacientes hospitalizados com COVID-19 / Thiago Henrique Fernandes de Carvalho. - Recife, 2024.

99f.: il.

Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2024.

Orientação: Carlos Alexandre Antunes Brito.

Coorientação: Fabyan Esberard de Lima Beltrão.

1. Covid-19; 2. Sintomas Gastrointestinais; 3. Enzimas hepáticas; 4. Prognóstico. I. Brito, Carlos Alexandre Antunes. II. Beltrão, Fabyan Esberard de Lima. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

CDD 616.9792

THIAGO HENRIQUE FERNANDES DE CARVALHO

**AVALIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS
RELACIONADAS AO SISTEMA GASTROINTESTINAL E PROGNÓSTICO EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical, do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Medicina Tropical.

Orientador: Dr. Carlos Alexandre Antunes Brito

Co-orientador: Dr. Fabyan Esberard Beltrão

RECIFE

2024

THIAGO HENRIQUE FERNANDES DE CARVALHO

**AVALIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS
RELACIONADAS AO SISTEMA GASTROINTESTINAL E PROGNÓSTICO EM
PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação
em Medicina Tropical, do Centro de Ciências Médicas
da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre. Área de
concentração: Medicina Tropical.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. LÍBIA CRISTINA ROCHA VILELA MOURA (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Profª. Dra. MARIA ALENITA DE OLIVEIRA (Examinadora Externa)
Universidade Federal da Paraíba - UFPB

Prof. Dra ANA ISABEL VIEIRA FERNANDES (Examinadora Externa)
Universidade Federal da Paraíba – UFPB

Dedico este trabalho àquelas que, generosamente, cederam a ele o que há de mais precioso em
nossas vidas: o nosso tempo.

À Ana, meu destino;

À Beatriz, minha luz;

E à Maria, meu caminho.

AGRADECIMENTOS

À minha família, pelo incentivo e compreensão incondicional.

Aos meus orientadores, Carlos Brito e Fabyan Beltrão, pela dedicação e parceria na construção deste estudo.

À Michelle, pela amizade e colaboração em diversos momentos deste trabalho.

Aos professores deste programa, especialmente a professora Heloísa, que, com pequenos gestos, moldou grandemente minha carreira acadêmica durante este curso.

À Professora Maria Alenita Oliveira, pela extraordinária coragem, característica inconfundível de quem é de Teixeira.

À minha mãe, amigos e colegas que, de uma forma ou de outra, contribuíram enormemente para a conclusão deste trabalho.

A todos vocês, meu sincero agradecimento.

RESUMO

As implicações prognósticas dos sintomas gastrointestinais e alterações de enzimas hepáticas em pacientes com COVID-19 têm mostrado variabilidade significativa entre os estudos, possivelmente devido à metodologia. Este estudo teve como objetivo descrever a incidência de sintomas gastrointestinais e alterações de enzimas hepáticas em pacientes hospitalizados com COVID-19, bem como sua associação com a gravidade da doença. Foi realizado um estudo de coorte prospectivo com 253 pacientes consecutivos com SARS-CoV-2 em um hospital terciário. Os pacientes foram avaliados quanto à presença de sintomas gastrointestinais, elevação das enzimas hepáticas e desfechos clínicos. Dos pacientes, 49 (19,37%) apresentaram sintomas gastrointestinais. A internação em terapia intensiva ocorreu em 20,4% dos pacientes com sintomas, comparado a 24,2% dos pacientes sem sintomas gastrointestinais ($p=0,707$), e a mortalidade foi de 16,2% no grupo sintomático, em comparação a 18,3% no grupo assintomático ($p=0,674$). A sobrevida nos primeiros 30 dias não apresentou diferença significativa ($\chi^2=0,12$; $p=0,72$). A elevação das enzimas hepáticas foi observada em 90 pacientes (35,6%), enquanto 163 (64,4%) mantiveram níveis normais. A elevação das enzimas hepáticas após a admissão foi associada a um maior tempo de internação (7 dias vs. 5 dias, $p=0,0016$). No entanto, não houve diferenças significativas na admissão em UTI (27,6% vs. 19,7%, $p=0,179$) e na mortalidade entre os grupos (18,9% vs. 14,6%, $p=0,398$). Concluiu-se que a presença de sintomas gastrointestinais e a elevação das enzimas hepáticas não demonstraram correlação com a mortalidade. Contudo, a elevação das enzimas hepáticas durante a internação esteve associada a um tempo de internação significativamente maior.

Palavras-chave: COVID-19, sintomas gastrointestinais, enzimas hepáticas, prognóstico.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Representação esquemática da partícula viral e do genoma do b-Coronavírus. A: partícula viral; B: genoma viral	14
Figura 2 -	Representação gráfica do mecanismo de dano celular alveolar e Sistemas passíveis de acometimento pela COVID-19	16

ARTIGO

Figura 1 -	Fluxograma do Estudo	31
Figura 2 -	Curva de Kaplan-Meier para Sobrevivência de Pacientes com COVID-19 e sintomatologia gastrointestinal	37
Figura 3 -	Curva de Kaplan-Meier para Sobrevivência de Pacientes com COVID-19 e alterações de enzimas hepáticas	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Óbitos, incidência e mortalidade Brasil e regiões	13
Tabela 2 -	Alterações laboratoriais associadas com a severidade da covid-19	19

ARTIGO

Tabela 1 -	Características sociodemográficas, clínicas e sua associação com a mortalidade	34
Tabela 2 -	Variáveis laboratoriais avaliadas em pacientes em relação aos sintomas gastrointestinais (GI)	38
Tabela 3 -	Variáveis laboratoriais, demográficas e características clínicas avaliadas em pacientes com alterações de enzimas hepáticas (EH)	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BT	Bilirrubina Total
CCP	Plasma Convalescente
CRP/PCR	Proteína C Reativa de Alta Sensibilidade
DHL/LDH	Desidrogenase Láctica
ECA2	Enzima conversora de angiotensina 2
EH	Enzimas Hepáticas
GGT	Gama Glutamil Transferase
GI	Gastrointestinais
HB1AC	Hemoglobina Glicada
HBV	Virus da Hepatite B
HIV	Virus da Imunodeficiência Humana
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IRA	Insuficiência Renal Aguda
LSN	Limite Superior da Normalidade
N/L	Razão Neutrófilos / Linfócitos
NEWS	<i>National Early Warning Score</i>
ORF	<i>Open Reading Frame</i>
RNA	Ácido Ribonucleico
RRT-QPCR	Reação em Cadeia de Polimerase com Transcriptase Reversa Quantitativa em Tempo Real
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USFs	Unidades de Saúde da Família
UTI	Unidades de Terapia Intensiva
UTR	<i>Untranslated Region</i>
VR	Valor de Referência

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1	CARACTERÍSTICAS DO SARS-COV-2 E VARIANTES	13
2.2	SARS-COV-2- EPIDEMIOLOGIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS	15
2.3	MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM INDIVÍDUOS COM DIAGNÓSTICO DE COVID-19	16
2.4	ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NA COVID-19	17
2.5	ALTERAÇÕES LABORATORIAIS RELACIONADAS AO SISTEMA DIGESTÓRIO EM PACIENTES COM COVID-19	17
2.6	EVOLUÇÃO NATURAL DA DOENÇA E TRATAMENTO	19
2.7	TRATAMENTO AOS PACIENTES ACOMETIDOS PELO SARS-COV-2	20
3	OBJETIVOS	21
3.1	OBJETIVO GERAL	21
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
4	MATERIAL E MÉTODO	21
4.1	DESENHO DO ESTUDO	21
4.2	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	22
4.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO	23
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	23
4.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	24
4.6	VARIÁVEIS E DESFECHOS A SEREM AVALIADOS	24
4.6.1	Desfechos	26
5	COLETAS DE DADOS	26
5.1	RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES E PROCEDIMENTOS CLÍNICOS E COMPLEMENTARES	26
5.2	ANÁLISE DE DADOS	27
6	LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS DO ESTUDO	28

7	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	28
8	RESULTADOS	29
8.1	ARTIGO	29
9	CONCLUSÃO DA TESE	52
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
	REFERÊNCIAS	54
	APÊNDICE A – ARTIGO EM INGLÊS	57
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	80
	APÊNDICE C – DADOS DE CADASTRO DO PESQUISADOR	82
	APÊNDICE D – QUESTIONÁRIO CLÍNICO E ANTROPOMÉTRICO DE PACIENTES COM COVID-19 ADMISSIONAL	83
	APÊNDICE E – ESCALAS DE GRAVIDADE USADAS DURANTE A PESQUISA	86
	APÊNDICE F – QUESTIONÁRIOS DE INFORMAÇÕES CLÍNICO- LABORATORIAIS (REFERENTE À AVALIAÇÃO DESDE A ADMISSÃO OU PRIMEIRO ATENDIMENTO ATÉ A ALTA)	87
	APÊNDICE G – FORMULÁRIO DE CONTROLE DE PROCEDIMENTOS E INTERVENÇÕES NECESSÁRIAS DURANTE INTERNAÇÃO	89
	APÊNDICE H – FORMULÁRIO DE CONTROLE DE GASOMETRIAS E EXAMES DE ACOMPANHAMENTO LABORATORIAL LONGITUDINAL	91
	APÊNDICE I - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	94
	APÊNDICE J - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO	98

1 INTRODUÇÃO

O coronavírus 2, causador da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), tornou-se uma pandemia que devastou a vida de milhões de pessoas. Desde o início, a comunidade científica tem se empenhado na busca de evidências para mitigar seus danos. No Brasil, ocorreram mais de 712.889 mortes até agosto de 2024 (WHO, 2024). A região Nordeste do Brasil foi a segunda mais atingida no país durante o período inicial da pandemia (Ministério da Saúde do Brasil, 2024) (Tabela 1).

Diante deste quadro, os resultados de estudos iniciais que tinham o intuito de descrever as características clínicas de pacientes infectados com o novo coronavírus 2019 (Sars-CoV-2) foram recebidos com diligência, quando se tratava da baixa incidência das sintomatologias e alterações laboratoriais relacionadas ao sistema digestório. Huang et al. (2020), constatou a presença de acometimento do sistema digestório em apenas três por cento dos indivíduos acometidos. Além de baixa incidência, os autores descreveram apenas diarreia como manifestação clínica gastrointestinal, desconsiderando desordens comuns do aparelho digestivo como: vômitos, náuseas e dores abdominais, assim como sua correlação com desfechos clínicos dos indivíduos por eles acometido. Porém, Goyal et al. (2020), em um estudo retrospectivo realizado em Nova York, verificaram uma incidência consideravelmente maior de diarreia (23,7%), além de averiguar a presença de náuseas e vômitos em 19.1% dos pacientes com o diagnóstico de Covid-19. Entretanto, o mesmo levantamento não encontrou correlação entre a presença desses fatores e a gravidade evolutiva da doença. Essas diferenças, possivelmente decorrentes de variáveis genéticas, ambientais e socioeconômicas, ressaltam a importância de estudos mais regionalizados que considerem essas características, além do contexto em que os dados foram coletados, incluindo o desenho do estudo (Rokkas, 2020; Pizzorno et al., 2021; Silva et al., 2020).

Jin et al. (2020), em um estudo epidemiológico, observaram que pacientes infectados pelo Sars-CoV-2, que apresentavam alguma manifestação gastrointestinal (GI), tinham uma maior chance de desenvolver quadros graves da doença e/ou necessidade de cuidados críticos, em relação aos que não a apresentavam (22.97% vs 8.14%, $p < 0.001$), mesmo não havendo diferenças significativas em relação aos achados radiológicos e marcadores inflamatórios nos

dois grupos, sugerindo a possibilidade de haver uma associação entre distúrbios gastrointestinais e desfechos desfavoráveis nesse grupo de enfermos.

Em uma revisão sistemática e metanálise, Cheung et al. (2020) também observou, uma maior prevalência de sintomas GI em indivíduos que apresentaram formas mais graves da mesma 17.1% (95% CI, 6.9–36.7) versus 11.8% (95% CI, 4.1–29.1). Porém, verifica-se ainda uma grande heterogeneidade nos estudos incluídos nesta metanálise ($P < .001$; $I^2 = 90.9\%$ e $I^2 = 97.7\%$).

Ao avaliar evidências de lesão bioquímicas hepática, Hajifathalian et al. (2020) constataram que estava presente em até sessenta e dois por cento dos casos já na apresentação da doença, resultando ser um preditor independente de mortalidade e admissão em unidades de terapia intensiva (UTI) (OR=2.53, $p < 0.001$). Neste contexto, Jin. Et al. (2020), ao analisar as alterações de AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) referiu haver uma correlação entre a presença de sintomatologia GI e a elevação dos níveis séricos de AST. Entretanto, ainda prevalece uma gama de questionamentos sobre essa associação, já que raros estudos obtiveram êxito em estabelecer uma relação significativa entre a presença de sintomas GI, alterações hepáticas e a evolução para formas mais graves da doença. (Brito; Barros; Lopes; 2020)

Por outro lado, em revisão de 14 estudos retrospectivos, em 2020, Silva et al avaliaram os aspectos relacionados à injúria hepática e concluíram que os níveis séricos de enzimas hepáticas não são muito elevados durante a infecção por SARS-CoV-2. Na maioria das vezes, eles estão abaixo do dobro do limite superior da normalidade, porém observaram que os níveis séricos podem aumentar com agravamento da doença (Silva et al., 2020).

Em 2021, revisão sistemática e estudo de metanálise chegaram à conclusão similar (LABENZ et al., 2021). Ambas as revisões reforçaram a necessidade de estudos prospectivos para definir a relevância clínica da lesão hepática na COVID-19. Deve-se considerar a associação entre a elevação das enzimas hepáticas e as formas graves da doença, ao efeito direto do vírus sobre o fígado, as repercussões das alterações hemodinâmicas, a presença de eventos trombóticos e a lesão hepática induzida por drogas durante o internamento hospitalar (Singh et al., 2024).

Portanto, estudos para avaliar características epidemiológicas e clínicas em diferentes cenários são de grande importância, (incluindo as manifestações gastrointestinais) não só para compreender melhor o vírus e a doença a ele associada; como podem vir a ser capazes de

fornecer informações consistentes para auxiliar no ajuste de parâmetros que, porventura, venham a integrar modelos prognósticos. Contudo, ainda há poucos estudos clínicos avaliando esses aspectos no Brasil, em especial, estudos no Nordeste.

Perante esse contexto, o presente estudo teve como objetivo desenvolver uma pesquisa observacional, longitudinal e de coorte prospectiva, com o propósito de descrever a presença de sintomas gastrointestinais e as alterações laboratoriais nas enzimas hepáticas, analisando sua correlação com a gravidade e a evolução clínica da doença durante o período de internação em um hospital de referência na região metropolitana de João Pessoa.

Tabela 1 – Óbitos, incidência e mortalidade Brasil e Regiões.

	Casos	Óbitos	Incidência/100 mil habitantes	Mortalidade/100 mil habitantes
Brasil	38.863.345	712.889	18493,4	2,02(92,77,5*)
Centro-oeste	4.545.012	67.099	27888,5	2,33
Sul	8.247.296	113.063	27513,0	2,22
Norte	2.981.534	52.054	16176,8	1,24
Nordeste	7.566.824	136.900	13258,5	0,83(83,66*)
Sudeste	15.522.679	343.773	17565,3	2,83

FONTE: Ministério da Saúde Brasil (2024), Ministério da Saúde Brasil (2020) *

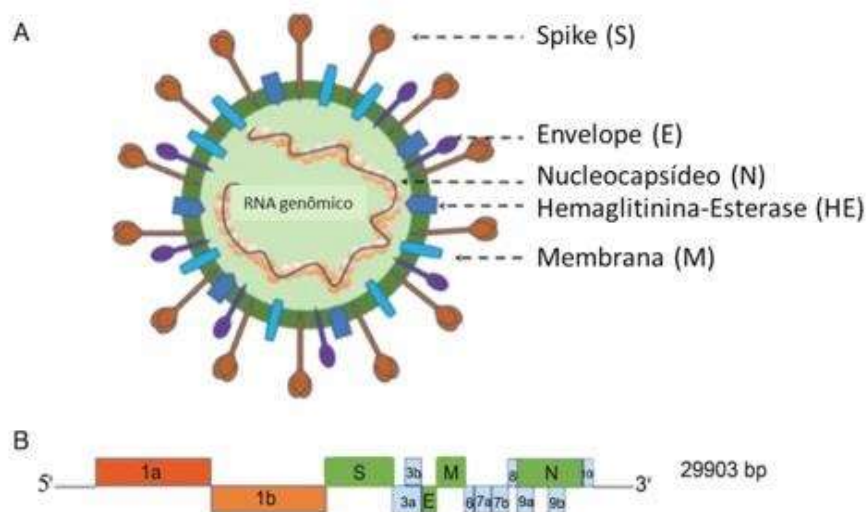
2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARACTERÍSTICAS DO SARS-COV-2 E VARIANTES

A família dos Coronavírus constitui importantes patógenos com a capacidade de afetar humanos e outros mamíferos (MEYER, 2014). O Sars-CoV-2, responsável pela Covid-19,

pertence ao subgênero beta da família Orthocoronaviridae. O mesmo é um vírus envelopado de aproximadamente 80 a 160 nm de diâmetro, RNA, que varia de 26 a 32 kb (Fig. 01). O genoma de RNA fita simples não segmentado e polaridade positiva (ssRNA) possui duas regiões não traduzidas (UTRs do inglês untranslated region) e uma única fase aberta de leitura (ORF, do inglês open Reading frame) e codifica 4 proteínas estruturais principais: a espícula (S), envelope (E), proteína de membrana (M) e nucleocapsídeo (N), necessárias para a formação da partícula viral; e 2 poliproteínas precursoras (pp1a e pp1ab) que são processadas em 16 proteínas não estruturais (nsP1-16) que desempenham um importante papel na replicação e transcrição do RNA viral ANDERSEN et al.(2020). (Figura 1)

Figura 1. Representação esquemática da partícula viral e do genoma do b-Coronavírus. A: partícula viral; B: genoma viral.



Fonte: Jin Y, et al. 2020; adaptado.

A primeira variante dominante do SARS-CoV-2, Ômicron, comporta 35 mutações na proteína Spike em relação à variante original do SARS-CoV-2, que surgiu no final de 2019. Após sua descoberta, a subvariante BA.1 rapidamente emergiu e se estabeleceu como a variante dominante em todo o mundo, evoluindo subsequentemente em diversas outras subvariantes. A Ômicron é uma grande preocupação de saúde pública devido à sua elevada infectividade e acentuada capacidade de evasão de anticorpos. A intrincada evolução do Ômicron é complexificada pelos múltiplos relatos de eventos de recombinação ocorrendo entre variantes co-circulantes do Omicron, como Delta e outras variantes, como XE. A literatura atual sugere

que a combinação das novas mutações na Omicron resultou em uma variante com maior infectividade em relação à variante ancestral Wuhan-Hu-1 e com a variante Delta (Shrestha LB, Foster C, Rawlinson W, Tedla N, Bull RA, 2022).

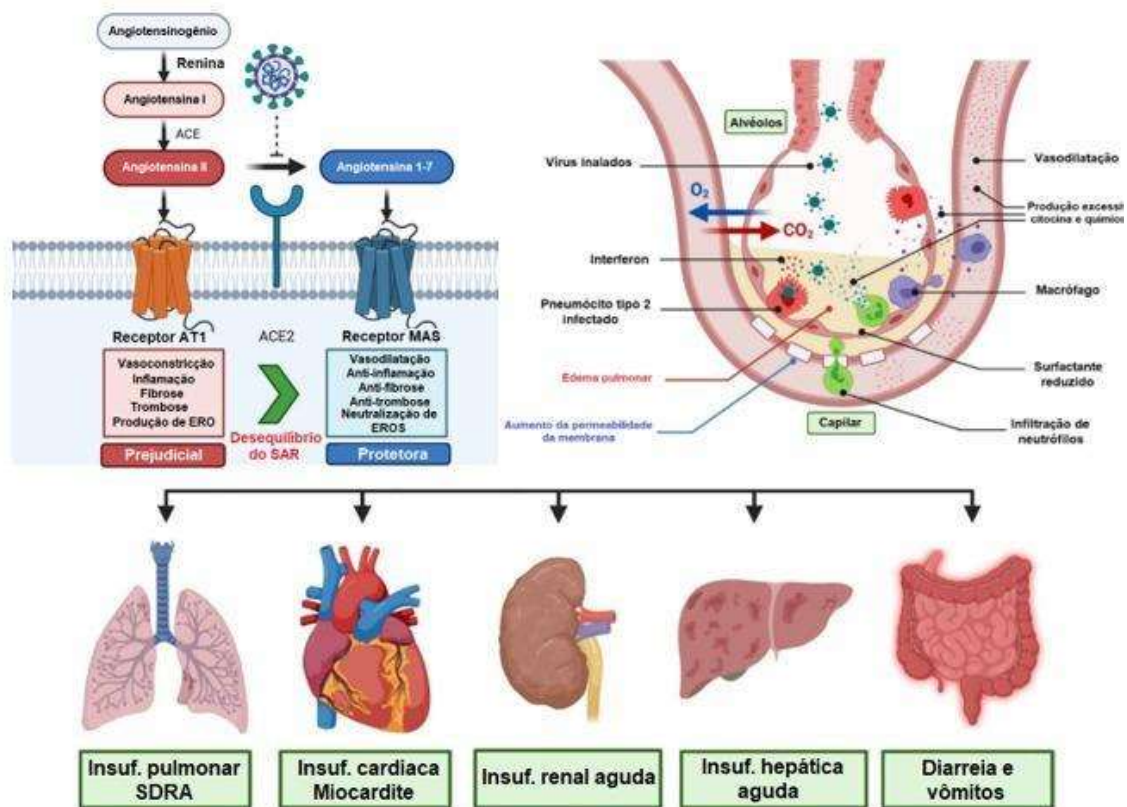
No entanto, acredita-se que a gravidade seja menor devido à redução da formação de sincícios e à menor multiplicação no tecido pulmonar humano. Talvez o mais desafiante seja o facto de vários estudos indicarem que a eficácia das vacinas disponíveis foi reduzida contra a variante Omicron (redução de 8-127 vezes) em comparação com a variante Wuhan-Hu-1. Mais transmissíveis e resistentes à imunidade gerada por variantes anteriores, incluindo Omicron BA.1 e a maioria dos anticorpos monoclonais (Shrestha LB, Foster C, Rawlinson W, Tedla N, Bull RA, 2022).

2.2 SARS-COV-2- EPIDEMIOLOGIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Apesar de a transmissão de pessoa para pessoa ser o meio primário de contágio da doença (por meio de gotículas, contato com superfícies, etc.), o modo como o SARS-CoV-2 pode ser disseminado pelo ar em condições naturais (através de partículas menores, que se mantêm suspensas por um tempo e distância maiores) e em que medida essa forma contribuiu para a propagação da pandemia ainda é controverso (MORAWSKA et al., 2020). Chen et al. (2020) conseguiram corroborar a persistência de RNA viral nas fezes dos pacientes infectados, mesmo após a negativação do swab nasofaríngeo, destacando a possibilidade de que a rota fecal-oral esteja envolvida na transmissão do vírus.

O espectro clínico da COVID-19 é bastante amplo. O período de incubação ocorre dentro dos quatorze dias que se seguem à exposição, com duração comumente entre quatro e cinco dias, com uma mediana de 5,1 dias (LAUER et al., 2020). O quadro pneumônico, caracterizado por tosse, febre, dispneia e infiltrados bilaterais ao exame radiológico do tórax, parece ser o mais comum e preocupante. Embora algumas características clínicas, como alterações de olfato e paladar, sejam mais frequentes em pessoas com COVID-19 em comparação com outras doenças virais, não há sintoma ou sinal confiável capaz de distinguir essa patologia das demais enfermidades virais que afetam o trato respiratório (ZAVE et al., 2020). Outras manifestações, como mialgia, cefaléia, diarreia e vômitos ou náuseas, também são frequentes nesses pacientes.

Figura 2. Representação gráfica do mecanismo de dano celular alveolar e Sistemas passíveis de acometimento pela COVID-19



Fonte: Adaptado de Lee & Choi (2021).

Sabe-se que, a maioria dos infectados pelo Sars-CoV-2 se manterão assintomáticos ou apresentaram um quadro leve da doença Wu, Zunyou (2020). Porém, entre os indivíduos que requerem hospitalização, cerca de 24% irão necessitar de suporte ventilatório invasivo PETRILLI *et al.* (2020).

2.3 MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM INDIVÍDUOS COM DIAGNÓSTICO DE COVID-19

O SARS-CoV-2 aparenta apresentar mutações adaptativas, especialmente na subunidade S1 do gene da proteína S, que o tornam capaz de se ligar com alta afinidade à

enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) humana. Essa adaptação pode, em certa medida, favorecer sua transmissibilidade e infecciosidade (WAN et al., 2020). Zhan et al. (2020) sugerem que, devido à expressão dos receptores ECA2 em células da mucosa do esôfago, íleo e cólon, o sistema gastrointestinal tem o potencial de ser invadido pelo SARS-CoV-2, desempenhando um papel importante em seu ciclo infeccioso. A sintomatologia gastrointestinal predominou em 28,38% dos pacientes analisados por Jin et al. (2020), em alguns casos sendo a única manifestação relevante da doença, superando a sintomatologia respiratória. Em uma metanálise realizada por Cheung et al. (2020), que incluiu sessenta estudos com um total de 4.243 pacientes, foi encontrada uma prevalência de 17,6% de manifestações gastrointestinais, sendo diarreia, náuseas, vômitos e dores abdominais os sintomas mais comuns. Adicionalmente, o RNA viral permaneceu detectável nas fezes, sendo encontrado mais frequentemente em pacientes que apresentavam diarreia (38,5% vs. 8,7%; $P = 0,019$).

2.4 ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NA COVID-19

Em pacientes hospitalizados com COVID-19, os achados laboratoriais mais frequentes incluem linfopenia, elevação sérica das aminotransferases (AST e ALT), aumento da desidrogenase láctica (DHL) e elevação de marcadores inflamatórios (por exemplo, ferritina, VHS, PCR) (WANG et al., 2020; GUAN et al., 2020). A linfopenia está entre os achados mais comuns em diversos estudos; por exemplo, Goyal et al. (2020), em uma série de 393 casos, verificaram que, em ambiente hospitalar, 90% dos pacientes apresentaram contagem de linfócitos menor que 1500 células por microlitro. Certos achados laboratoriais demonstraram associação com a gravidade da doença e a mortalidade, como o aumento dos níveis de D-dímero e a linfopenia severa (CHEN et al., 2020). Apesar das várias ferramentas propostas, ainda não existem modelos laboratoriais e/ou clínicos capazes de prever com precisão a severidade da doença (WYNANTS et al., 2020). Entretanto, alguns estudos têm demonstrado associações entre certos parâmetros laboratoriais e desfechos desfavoráveis, embora sem comprovar de forma definitiva seu valor prognóstico (Tabela 2). O que confere grande importância ao estudo desses parâmetros.

2.5 ALTERAÇÕES LABORATORIAIS RELACIONADAS AO SISTEMA DIGESTÓRIO EM PACIENTES COM COVID-19

Geralmente, os exames laboratoriais relacionados ao sistema digestório, submetidos a uma análise mais aprofundada nos estudos, estão relacionados à bioquímica hepática (AST, ALT, bilirrubinas, fosfatase alcalina e GGT). Hajifathalian et al. (2020) avaliaram esses parâmetros em mais de mil pacientes hospitalizados na cidade de Nova York, evidenciando as seguintes médias: ALT 50 U/L, AST 60 (79) U/L, bilirrubina 0,7 (0,6) mg/Dl e fosfatase alcalina 88 U/L, demonstrando uma forte prevalência de elevação dos níveis séricos das transaminases, com predomínio da aspartato aminotransferase (AST). Os autores associaram essas alterações a desfechos desfavoráveis, uma vez que nenhum dos pacientes estudados apresentou lesão hepática aguda significativa ou insuficiência hepática. Os dados sugerem que 25% dos novos casos de descompensação hepática associados à COVID-19 não apresentaram sintomatologia respiratória (MONN et al., 2020).

O mecanismo envolvido na injúria hepática parece ser multifatorial, não apenas devido à lesão direta causada pelo agente viral, mas também como resultado da síndrome de resposta inflamatória sistêmica, que resulta em alterações vasculares e hemodinâmicas. Alterações relacionadas a testes de coagulação foram descritas por Panigada et al. (2020), que observaram uma marcada prevalência nas alterações de fibrinogênio (média 680 mg/Dl, variação de 234-1344) e D-dímero (média 4877 ng/Ml, variação de 1197-16.954).

Estudos de Tirupakuzhi et al. (2023) demonstraram que anormalidades nas enzimas hepáticas são comuns na admissão de pacientes hospitalizados com COVID-19. O aumento da gravidade da lesão hepática, como definido por anormalidades de transaminases ou bilirrubina, foi associado a maiores chances de mortalidade, internação em UTI e ventilação mecânica. Os estágios 1 e 2 também foram associados a uma maior probabilidade de desenvolver complicações como sepse, IRA e SDRA.

Ainda de acordo com os mesmos autores, aproximadamente 30% dos pacientes com COVID-19 apresentaram alterações nas enzimas hepáticas no início do estudo, com maior risco não ajustado de mortalidade. Em outra pequena coorte (n = 147) da Alemanha, mais de 50% dos pacientes apresentavam lesão hepática no início do estudo, o que foi independentemente associado à mortalidade.

Em uma coorte maior (n = 5.771) de pacientes hospitalizados na província de Hubei, valores crescentes de AST, ALT, fosfatase alcalina e bilirrubina foram associados à mortalidade, sendo a AST a enzima hepática mais alterada na admissão de pacientes com

COVID-19 grave e permanecendo elevada durante toda a hospitalização. Os resultados são consistentes com estudos anteriores e fortalecem a base de evidências com um conjunto de dados muito maior. Múltiplos mecanismos podem explicar a frequência e gravidade do envolvimento hepático na COVID-19. A distribuição onipresente do receptor de entrada viral, ACE2, nos tecidos humanos pode implicar um papel para efeitos citopáticos diretos.

Tabela 2 – Alterações laboratoriais associadas com a severidade da Covid-19

Testes Laboratoriais:	Valores
D-dimero	>1000 ng/MI (normal: <500ng/ MI)
PCR	>100 ng/MI (normal: <8.0ng/ MI)
LDH	>245 units/L (normal: 110 a 210 units/L)
Troponina	>2x limite superior da normalidade (normal: 0 a 9 ng/L)
Ferritina	>500 mcg/L (normal: Mulheres 10 to 200 mcg/L; Homens 30 to 300mcg/L)
CPK	>2x limite superior da normalidade (normal: 40 a 150 unid/L)
Diminuição de Níveis séricos:	
Linfócitos	<800/microL (normal: 1800 a 7700/microL)

FONTE: GUAN *et al.* (2020), HUANG *et al.* (2020). E WU, *et al.* (2020)

2.6 EVOLUÇÃO NATURAL DA DOENÇA E TRATAMENTO

A grande maioria dos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 evolui de maneira assintomática ou apresenta sintomatologia leve, sendo classificados esses casos como leve-moderados (81%). Em contraste, entre os que apresentam sintomas como dispneia, hipóxia e acometimento de mais de 50% dos pulmões em exames radiológicos, são usualmente classificados como portadores de doença severa ou grave, correspondendo a 14% dos casos. Dentre o grupo denominado crítico, ou padecedores de doença crítica, estão aqueles que evoluem com insuficiência respiratória, choque ou disfunção multiorgânica, representando 5% dos casos (WU et al., 2020). Em um levantamento, Guan et al. (2020) verificaram que, durante a admissão hospitalar, a grande maioria dos pacientes recebeu o diagnóstico de pneumonia (91,1%), seguido pela síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (3,4%) e choque (1,1%).

No contexto atual da pandemia, o grande desafio, como ressaltado anteriormente, é dispor de métodos que auxiliem na predição da severidade do quadro, seja por meio de critérios epidemiológicos, clínicos e/ou laboratoriais. No entanto, a maioria dos estudos que avaliou algum parâmetro com esse objetivo mostrou-se limitada pelo risco de vieses, possivelmente devido ao curto tempo desde o surgimento da doença ou pela falta de subsídios para a realização de estudos prospectivos. Mais recentemente, Liu et al. (2020) constataram uma carga viral 60 vezes superior em pacientes que desenvolveram formas severas da doença, sugerindo a possibilidade de que esse fato esteja associado aos piores desfechos.

2.7 TRATAMENTO AOS PACIENTES ACOMETIDOS PELO SARS-COV-2

O tratamento dirigido aos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 ainda é um ponto de controvérsia, com consensos divergentes em relação a determinadas condutas. De maneira geral, em reportes preliminares, a terapia medicamentosa com dexametasona tem demonstrado resultados promissores, reduzindo a mortalidade em um terço em pacientes sob ventilação mecânica invasiva (29,0% vs. 40,7%, RR 0,65 [95% IC 0,51 – 0,82]; $p < 0,001$) e em um quinto em pacientes que necessitaram de suplementação de oxigênio (21,5% vs. 25,0%, RR 0,80 [95% IC 0,70 – 0,92]; $p = 0,002$) (HORBY et al., 2020, em prelo). Beigel et al. (2020) evidenciaram, em observações iniciais, uma redução da mortalidade em pacientes que fizeram uso de remdesivir (antiviral utilizado previamente no tratamento do Ebola) de 7,1% em comparação a 11,9% no grupo placebo (OR, 0,70; 95% IC, 0,47 – 1,04).

Os anticorpos monoclonais, no contexto ambulatorial, permanecem praticamente indisponíveis em muitos países do mundo, principalmente devido ao custo associado ao seu uso. Embora o tratamento com plasma convalescente (CCP) da COVID-19 seja promissor, os ensaios clínicos entre pacientes não hospitalizados apresentaram resultados mistos. Nesse perfil de pacientes, submetidos ao tratamento com CCP, a taxa de hospitalização por todas as causas foi menor, especialmente quando administrado dentro de 5 dias após o início dos sintomas e quando o título de anticorpos era mais elevado (Levine AC et al., 2023).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a presença de sintomas relacionados ao sistema digestório, verificando sua associação com a evolução clínica da COVID-19, com o intuito de identificar sua relevância prognóstica em relação aos desfechos avaliados durante o período de internação hospitalar.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Descrever a incidência de diarreia, dor abdominal, náuseas ou vômitos no grupo analisado

Avaliar as alterações laboratoriais nas enzimas hepáticas e sua associação com a mortalidade na amostra estudada.

Estimar as principais alterações laboratoriais associadas às variações nos níveis de enzimas hepáticas e à presença ou ausência de sintomas gastrointestinais

Caracterizar as comorbidades, a necessidade de cuidados intensivos e o tempo de internação dos pacientes, correlacionando essas variáveis com as manifestações gastrointestinais e alterações hepática.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O estudo proposto é do tipo coorte, observacional, longitudinal e prospectivo, seguindo todos os protocolos de segurança e isolamento para casos suspeitos do COVID 19.

4.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

A presente investigação foi conduzida no Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires (Hospital de Campanha Solidário) – Santa Rita/PB. Os pacientes estiveram internados de junho de 2020 a 31 de agosto de 2020. João Pessoa é a capital do estado da Paraíba, no Nordeste do Brasil, e possui uma população estimada de aproximadamente 800.323 habitantes, de acordo com dados do IBGE de 2020. A rede hospitalar pública da cidade é composta pelo sistema público de saúde, gerenciado pela Prefeitura Municipal e pelo Governo do Estado da Paraíba. Na época, a cidade contava com diversos hospitais públicos voltados ao atendimento de pacientes com COVID-19, como o Hospital Municipal Santa Isabel, o Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires e o Hospital Clementino Fraga.

Durante a pandemia de COVID-19, esses hospitais desempenharam um papel crucial na prestação de atendimento médico a pacientes infectados. A rede hospitalar privada também é bem estabelecida, oferecendo uma ampla gama de serviços de saúde. Alguns dos principais hospitais privados da cidade incluem o Hospital Nossa Senhora das Neves, o Hospital Samaritano, o Hospital Memorial São Francisco, entre outros.

As redes de referência para a pandemia de COVID-19 incluíram várias unidades de saúde públicas e privadas em João Pessoa, que foram designadas como referência para o tratamento de pacientes com o vírus. Essas instituições receberam treinamento especializado, adquiriram equipamentos de proteção individual e estabeleceram protocolos de atendimento para garantir o tratamento adequado dos pacientes com COVID-19. Além dos hospitais, os centros de atenção primária, como as Unidades de Saúde da Família (USFs), desempenharam um papel importante na triagem e na educação da população sobre as medidas de prevenção da doença.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi composta por indivíduos adultos, maiores de 18 anos, com diagnóstico de COVID-19, e a amostra foi composta por 253 pacientes, confirmados pelo método RT-PCR em swabs nasofaríngeos coletados de acordo com os protocolos vigentes. Esses pacientes foram admitidos em enfermarias e unidades de terapia intensiva do Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires (Hospital de Campanha Solidário) – Santa Rita/PB. Para determinar o tamanho da amostra necessário para a realização da pesquisa, foi considerado o cálculo amostral para populações infinitas, resultando em um número ideal de 253 participantes, com uma margem de erro de 10% e intervalo de confiança de 95%. Utilizou-se a seguinte fórmula:

$$N = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \cdot p \cdot q}{E^2}$$

$$E^2$$

Sendo:

n = Número de indivíduos na amostra

$Z_{\alpha/2}$ = Valor crítico, indicando o nível de confiança adotado. (95%)

E = Margem de erro máxima da estimativa. (5%)

p = Proporção de indivíduos que pertencem à categoria em estudo.

Q = Proporção de indivíduos que não pertencem à categoria em estudo,

Sendo que: $q = 1 - p$.

Nível de confiança de 95% e erro máximo de 5%

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, positivo para SARS-CoV-2 usando a reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa quantitativa em tempo real (Rrt-Qpcr) com amostras do trato respiratório e, em casos de Rrt-Qpcr negativo, usando critérios clínicos, radiológicos (opacidades em vidro fosco, com ou sem consolidação, localizadas próximas às superfícies pleurais viscerais e distribuição bilateral multifocal—CO-RADS 5) (30), e sorológicos (IgG positivo para SARS-CoV-2). O kit de Rrt-PCR utilizado foi o Biomol OneStep/COVID-19, IBMP, Paraná, Brasil.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes em tratamento de distúrbios gastrointestinais funcionais, doenças inflamatórias intestinais, ou em investigação para patologias prévias que apresentavam náuseas, vômitos ou diarreia; em tratamento para hepatite viral; com diagnóstico estabelecido de esquistossomose hepatoesplênica, esteatohepatite não alcoólica, hepatite autoimune, hepatopatia metabólica ou colestática; coinfeção com HIV ou HBV; neoplasia; ou consumo excessivo de álcool, caracterizado pelo consumo de etanol superior a 210 g/semana em homens e 140 g/semana em mulheres nos últimos 6 meses. Também foram excluídos aqueles que faziam uso de medicações com potencial hepatotóxico ou que apresentavam efeitos colaterais gastrointestinais comuns.

4.6 VARIÁVEIS E DESFECHOS A SEREM AVALIADOS

As variáveis do estudo estão listadas no Quadro 1.

Quadro 1: Variáveis do estudo

Variáveis	Tipo
Idade	Quantitativa contínua
Gênero	Qualitativa nominal
Morbidades associadas	Qualitativa nominal
Hipertensão	Quantitativa contínua
Diabetes	Quantitativa contínua

Pneumopatia crônica	Quantitativa contínua
Neoplasia	Quantitativa contínua
Obesidade	Quantitativa contínua
Complicações	Qualitativa nominal
Uso de drogas vasoativas	Qualitativa nominal
Hemodiálise	Qualitativa nominal
Tempo de permanência hospitalar	Quantitativa contínua
Admissões em UTI	Quantitativa discreta
Mortalidade	Quantitativa discreta
Escores	Quantitativa discreta
NEWS2	Quantitativa discreta
Sintomas clínicos	Quantitativa discreta
Bilirrubina total	Quantitativa discreta
Neutrófilos	Quantitativa discreta
D-dimero	Quantitativa discreta
PCR	Quantitativa discreta
LDH	Quantitativa discreta
Linfócitos	Quantitativa discreta
Interleucina-6	Quantitativa discreta
Neutrófilos	Quantitativa discreta
Hb1Ac	Quantitativa discreta
Neutrófilos/Linfócitos	Quantitativa discreta
Albumina	Quantitativa discreta

4.6.1 DESFECHOS

Quanto aos possíveis desfechos dividimos os pacientes em duas classificações clínicas: grave e crítica. Casos graves (não críticos) foram classificados para pacientes que atendiam a qualquer um dos seguintes critérios: frequência respiratória superior a 30 ciclos/min, saturação de oxigênio inferior a 93% em repouso, pressão arterial parcial de oxigênio (PaO₂) /concentração de oxigênio (FiO₂) inferior a 300 mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa) e extensão da lesão pulmonar (opacidade em vidro fosco) estimada superior a 50%. Casos críticos foram considerados para pacientes que atendem a qualquer um dos seguintes critérios: manifestação de insuficiência respiratória que necessita ventilação mecânica, presença de choque e outras falhas orgânicas que necessitam de acompanhamento e tratamento em UTI

5 COLETAS DE DADOS

5.1 RECRUTAMENTO DOS PARTICIPANTES E PROCEDIMENTOS CLÍNICOS E COMPLEMENTARES.

Selecionamos pacientes com diagnóstico de COVID-19 admitidos no Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires (Hospital de Campanha Solidário), uma unidade da rede de referência do município de João Pessoa/PB. Os pacientes foram definidos como portadores da doença se apresentassem RNA viral detectável pela técnica de RT-PCR em swab nasofaríngeo, realizado segundo protocolos instituídos. Em casos de Rrt-Qpcr negativo, a definição foi baseada em critérios clínicos, radiológicos (opacidades em vidro fosco, com ou sem consolidação, localizadas próximas às superfícies pleurais viscerais e distribuição bilateral multifocal—CO-RADS 5) e sorológicos (IgG positivo para SARS-CoV-2). O kit de Rrt-PCR utilizado foi o Biomol OneStep/COVID-19, IBMP, Paraná, Brasil. Os indivíduos que se mostraram elegíveis foram convidados a participar da pesquisa, após uma explicação detalhada dos objetivos do estudo. Após a anuência e confirmação do TCLE, as informações clínicas detalhadas de cada paciente foram obtidas pelos pesquisadores por meio de um questionário padrão, que incluía a avaliação da presença de sintomas gastrointestinais. Também foi avaliado o sistema de pontuação de gravidade na admissão: o National Early Warning Score 2. Todos os

pacientes foram submetidos a tomografia computadorizada de tórax na admissão hospitalar para investigar a suspeita de pneumonia por SARS-CoV-2.

Os pacientes foram divididos em duas classificações clínicas: grave e crítica. Casos graves (não críticos) foram classificados para pacientes que atendiam a qualquer um dos seguintes critérios: frequência respiratória superior a 30 ciclos/min, saturação de oxigênio inferior a 93% em repouso, pressão arterial parcial de oxigênio (PaO₂) /concentração de oxigênio (FiO₂) inferior a 300 mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa), e extensão da lesão pulmonar (opacidade em vidro fosco) estimada superior a 50%. Casos críticos foram considerados para pacientes que atendiam a qualquer um dos seguintes critérios: manifestação de insuficiência respiratória necessitando de ventilação mecânica, presença de choque ou outras falhas orgânicas que necessitavam de acompanhamento e tratamento em UTI. Para os pacientes que atenderam aos critérios de inclusão, amostras de sangue foram coletadas antes de intervenções ou terapias que pudessem interferir ou alterar os níveis séricos das enzimas hepáticas, sempre dentro das primeiras 48 horas após a admissão, e subsequentemente de acordo com a necessidade clínica do paciente, sendo avaliado seu valor máximo durante o internamento.

A contagem completa de células sanguíneas e a medição das subpopulações de linfócitos e neutrófilos foram realizadas usando um analisador hematológico MEK-7300 (Nihon Kohden, Tóquio, Japão). Transaminase alanina (ALT), transaminase aspartato, creatinina, proteína C reativa de alta sensibilidade (CRP), D-dímero e lactato desidrogenase (LDH), e ferritina foram medidos por imunoensaio de quimioluminescência (MAGLUMI-2000-PLUS; Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Shenzhen, China) de acordo com o protocolo do fabricante.

Solicitamos e armazenamos duas amostras de 10 ml de sangue de veia periférica, utilizando sistema de coleta a vácuo (Vacutainer®), para centrifugação e obtenção do soro ou plasma, e posterior quantificação dos respectivos testes. Dados pertinentes ao estudo foram resgatados através do Serviço de Arquivologia Médica e Estatística do hospital em questão.

ANÁLISE DE DADOS

Uma análise de poder estatístico foi realizada para a estimativa do tamanho da amostra. O tamanho do efeito neste estudo foi conservadoramente selecionado em $f^2 = 0,10$. Com um $\alpha = 0,05$ e poder = 0,95, o tamanho da amostra projetado necessário com este tamanho de efeito usando o Gpower 3.1.9.7 é aproximadamente $N = 158$ para uma análise de regressão linear com dois preditores. Assim, nosso tamanho de amostra de 253 foi mais do que adequado para o desfecho primário deste estudo e deve permitir a atrito esperado. Os dados foram expressos como mediana – intervalo interquartil. Testes de Mann-Whitney, qui-quadrado ou teste de Fisher foram usados para variáveis não paramétricas. Para avaliar o risco relativo de mortalidade, utilizamos regressão logística univariada e multivariada. Avaliamos cada variável como um potencial biomarcador usando curvas de característica de operação do receptor (ROC). O nível de significância de $p < 0,05$ foi aceito como estatisticamente significativo. O programa estatístico GraphPad Prism, v.7.00 (2016), foi usado para realizar os testes estatísticos.

Pacientes com histórico de doença gastrointestinal, etilismo crônico, diagnóstico de doença hepática aguda ou crônica, e que faziam uso de medicações com potencial hepatotóxico ou que apresentavam efeitos colaterais gastrointestinais comuns foram excluídos.

6 LIMITAÇÕES METODOLÓGICAS DO ESTUDO

Como limitação do estudo, pode-se destacar o viés de ter lugar em um centro de alta complexidade, o que pode provocar o viés de seleção de pacientes com maior severidade do quadro. Diferenças encontradas nos grupos de estudos mencionados; relativas a sintomatologias gastrointestinais, elevação de enzimas hepáticas e gravidade da doença; podem não ter sido encontradas neste estudo devido ao tamanho da amostra, o que pode ser considerado uma limitação. Devido à dinâmica e evolução do estado atual da pandemia, alguns conceitos podem cair em desuso ou serem modificados durante a pesquisa, podendo dificultar futuras análises.

7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Aqueles que concordaram em participar da pesquisa receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, Anexo I), para confirmação via assinatura digital e inclusão no protocolo. O consentimento informado por escrito para publicação foi obtido dos

pacientes antes da coleta das informações. Os pacientes também forneceram consentimento por escrito para a inclusão de detalhes pessoais e clínicos neste estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de João Pessoa (CAAE: 50361021.8.0000.5176).

8 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados na forma de artigo.

8.1 ARTIGO

Avaliação das Manifestações Clínicas e Laboratoriais relacionadas ao Sistema Gastrointestinal e Prognóstico em Pacientes Hospitalizados com COVID-19

Introdução

A doença causada pelo novo coronavírus (Sars-CoV-2), a Covid-19, já atingiu quase 770 milhões de casos no mundo. Desses, até o momento, 38.743.918 milhões se encontram no Brasil, sendo responsáveis por mais de 711.380 mil mortes, até abril de 2024 (1). A região do nordeste brasileiro foi a segunda mais atingida no país, no período inicial da pandemia (2,3). Para o enfrentamento da doença, há pesquisas sendo desenvolvidas em diversas regiões do mundo.

Estudos iniciais que tinham o intuito de descrever as características clínicas de pacientes infectados com o novo coronavírus 2019 (Sars-CoV-2) encontraram baixa incidência de sintomas e alterações laboratoriais relacionadas ao sistema digestório. Um estudo de Huang et al. (2020), constatou a presença de diarreia em apenas três por cento dos indivíduos acometidos, porém, Goyal et al. (2020), em um estudo retrospectivo realizado em Nova York, verificaram uma incidência consideravelmente maior de diarreia (23,7%), além de constatar a presença de náuseas e vômitos em 19.1% dos pacientes com o diagnóstico de Covid-19. Entretanto, o mesmo levantamento não correlacionou a presença destes com a severidade evolutiva da doença. (4,5) Tais diferenças, possivelmente decorrentes de variáveis genéticas, ambientais e socioeconômicas, alertam sobre a importância de estudos mais regionalizados levando em conta

as características mencionadas além do contexto em que os dados foram levantados, incluindo o desenho do estudo (6,7,8).

Neste contexto, Jin. Et al. (2020), ao analisar as alterações de AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) referiu haver uma correlação entre a presença de sintomatologia GI e a elevação dos níveis séricos de AST. Entretanto, ainda prevalece uma gama de questionamentos sobre essa associação, já que raros estudos obtiveram êxito em estabelecer uma relação significativa entre a presença de sintomas GI, alterações hepáticas e a evolução para formas mais graves da doença. (9) Porém algumas evidências apontam que as elevações das enzimas hepáticas em pacientes com COVID-19 não estão necessariamente associadas à gravidade da doença, mas sim a ação direta do vírus e relacionados ao tratamento (10).

Portanto, estudos para avaliar características epidemiológicas e clínicas em diferentes panoramas são de grande importância, não só para compreender melhor o vírus e a doença a ele associada; como podem vir a ser capazes de fornecer informações consistentes para auxiliar no ajuste de parâmetros que, porventura, venham a integrar modelos prognósticos. Contudo, ainda são raros estudos clínicos avaliando esses aspectos no Brasil, em especial, estudos no Nordeste brasileiro, que constitui o foco desta pesquisa.

O objetivo principal deste estudo foi descrever a incidência de sintomas e alterações laboratoriais relacionadas ao sistema digestório, analisando sua correlação com a gravidade e a evolução clínica da doença durante o período de internação nosocomial.

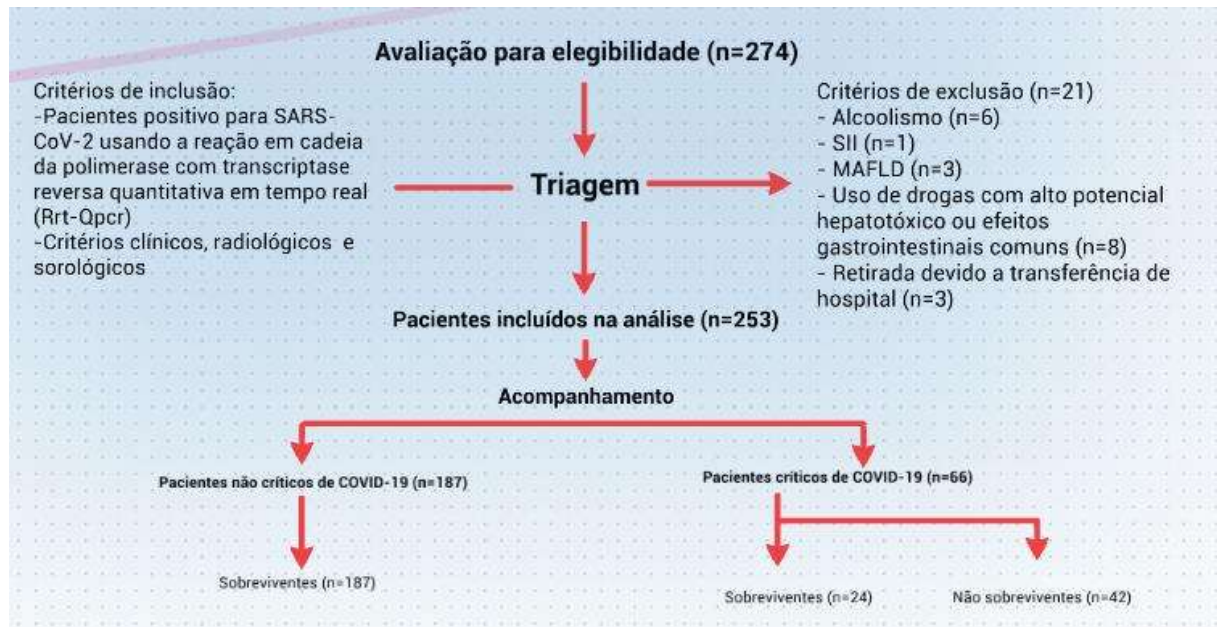
Material e métodos

Sujeitos e coleta de dados

Um estudo observacional, longitudinal e de coorte prospectiva foi conduzido entre junho e agosto de 2020, e incluímos 253 pacientes consecutivos com COVID-19 confirmada, admitidos no Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires, em um hospital terciário de referência em João Pessoa, Paraíba, Brasil (Fig. 1). Um formulário de consentimento escrito foi obtido dos participantes ou de seu representante legal. O estudo foi aprovado pelo Comitê de

Ética em Pesquisa Humana do Centro Universitário de João Pessoa (CAAE: 50361021.8.0000.5176).

Figura 1. Fluxograma do Estudo



Fonte: Autoria Própria

Crítérios de inclusão e exclusão

Crítérios de inclusão: Pacientes positivo para SARS-CoV-2 usando a reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa quantitativa em tempo real (Rrt-Qpcr) com amostras do trato respiratório e, em casos de Rrt-Qpcr negativo, usando critérios clínicos, radiológicos (opacidades em vidro fosco, com ou sem consolidação, localizadas próximas às superfícies pleurais viscerais e distribuição bilateral multifocal—CO-RADS 5) (30), e sorológicos (IgG positivo para SARS-CoV-2). O kit de Rrt-PCR utilizado foi o Biomol OneStep/COVID-19, IBMP, Paraná, Brasil.

Crítérios de exclusão: Pacientes com histórico de doença gastrointestinal, etilismo crônico, diagnóstico de doença hepática aguda ou crônica, e que faziam uso de medicações com potencial hepatotóxico ou que apresentavam efeitos colaterais gastrointestinais comuns foram excluídos.

Desfechos

O objetivo principal deste estudo foi descrever a incidência de sintomatologias gastrointestinais (GI) (dor abdominal, diarreia e/ou náuseas e vômitos) e analisar sua correlação com a gravidade e a evolução clínica da doença durante o período de internação nosocomial.

Foram avaliados os níveis de enzimas hepáticas (EH) na admissão e ao longo da evolução clínica em pacientes consecutivos com infecção por SARS-CoV-2. Considerou-se que esses níveis estavam alterados quando superaram duas vezes o limite superior da normalidade (2x LSN). Adicionalmente, realizaram-se análises exploratórias para investigar o valor preditivo da presença de sintomas gastrointestinais (GI) e dos níveis séricos de EH, coletados durante as primeiras 48 horas de admissão, em relação à gravidade da doença e à mortalidade dos pacientes.

Procedimentos

As informações clínicas detalhadas de cada paciente foram obtidas pelos pesquisadores usando um questionário padrão, que avaliava entre os seus dados a presença de sintomas gastrointestinais. Dois sistemas de pontuação de gravidade foram usados na admissão: (i) a Avaliação Rápida de Falência de Órgãos Relacionada à Seps, (ii) o National Early Warning Score 2. Os pacientes foram submetidos a tomografia computadorizada de tórax na admissão hospitalar para investigar a suspeita de pneumonia por SARS-CoV-2.

Todos os casos foram divididos em classificações clínicas: grave e crítica. Casos graves (não críticos) foram classificados para pacientes que atendiam a qualquer um dos seguintes critérios: frequência respiratória superior a 30 ciclos/min, saturação de oxigênio inferior a 93% em repouso, pressão arterial parcial de oxigênio (PaO₂)/concentração de oxigênio (FiO₂) inferior a 300 mmHg (1 mmHg = 0,133 kPa) e extensão da lesão pulmonar (opacidade em vidro fosco) estimada superior a 50%. Casos críticos foram considerados para pacientes que atendem a qualquer um dos seguintes critérios: manifestação de insuficiência respiratória que necessita ventilação mecânica, presença de choque e outras falhas orgânicas que necessitam de acompanhamento e tratamento em UTI. Para pacientes que atenderam aos critérios de inclusão, amostras de sangue foram coletadas antes de intervenções ou terapias que pudessem interferir ou alterar os níveis séricos das enzimas hepáticas sempre realizadas dentro das primeiras 48

horas após a admissão, e subsequentemente de acordo a necessidade clínica do paciente sendo avaliado seu valor máximo durante internamento.

Bioquímica sérica

A contagem completa de células sanguíneas e a medição das subpopulações de linfócitos e neutrófilos foram realizadas usando um analisador hematológico MEK-7300 (Nihon Kohden, Tóquio, Japão). Transaminase alanina (ALT), transaminase aspartato, creatinina, proteína C reativa de alta sensibilidade (CRP), D-dímero e lactato desidrogenase (LDH), e ferritina foram medidos por imunoensaio de quimioluminescência (MAGLUMI-2000-PLUS; Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co., Shenzhen, China) de acordo com o protocolo do fabricante.

Análises Estatísticas

Uma análise de poder estatístico foi realizada para a estimativa do tamanho da amostra. O tamanho do efeito neste estudo foi conservadoramente selecionado em $f^2 = 0,10$. Com um $\alpha = 0,05$ e poder = 0,95, o tamanho da amostra projetado necessário com este tamanho de efeito usando o Gpower 3.1.9.7 é aproximadamente $N = 158$ para uma análise de regressão linear com dois preditores. Assim, nosso tamanho de amostra de 253 foi mais do que adequado para o desfecho primário deste estudo e deve permitir a atrito esperado. Os dados foram expressos como mediana – intervalo interquartil. Testes de Mann-Whitney, qui-quadrado ou teste de Fisher foram usados para variáveis não paramétricas. Para avaliar o risco relativo de mortalidade, utilizamos regressão logística univariada e multivariada. Avaliamos cada variável como um potencial biomarcador usando curvas de característica de operação do receptor (ROC). O nível de significância de $p < 0,05$ foi aceito como estatisticamente significativo. O programa estatístico GraphPad Prism, v.7.00 (2016), foi usado para realizar os testes estatísticos.

Resultados

Duzentos e setenta e quatro pacientes adultos consecutivamente admitidos com COVID-19 foram considerados para potencial inclusão no estudo, e após a avaliação dos critérios de inclusão e exclusão, 253 foram inscritos (Fig. 1). A média de idade foi de 63 anos (50–74) ($p=0.235$), e 149 pacientes (58,9%) eram do sexo masculino. A média de permanência hospitalar foi de 6 dias. Quanto à gravidade, 187 pacientes foram classificados como não críticos (73,91%) e 66 pacientes como críticos (26,09%) Cinquenta e nove pacientes (23,4%) foram admitidos na UTI, dos quais 42 (71,18%) evoluíram para óbito, o que corresponde a 16,6% do total da amostra estudada. A Tabela 1 resume as características sociodemográficas e clínicas dos pacientes analisados e sua associação com a mortalidade.

Tabela 1 – Características sociodemográficas, clínicas e sua associação com a mortalidade

Variável	Total (n=253)	Não crítico (n=187)	Crítico (n=66)	Valor P	Sobrevive nte (n=211)	Não sobrevive nte (n=42)	Valo r P
Idade (anos). Mediana (IQR)	63 (50-74)	62 (49-74)	64 (50-75.75)	0.184 2	62 (49-74)	63.5 (50.5-76.75)	0.235
Idade > 60 anos. N (%)	139 (54.9%)	98 (52.4%)	41 (62.1%)	0.196 5	112 (53.1%)	24 (57.1%)	0.735 2
Sexo masculino. N (%)	149 (58.9%)	113 (60.4%)	36 (54.5%)	0.467 3	126 (59.7%)	23 (54.8%)	0.607 8
Gravidade (Crítico). N (%)	-	-	-	-	24 (11.4%)	42 (100%)	<0.00 01
Comorbidade s							

Tabela 1 – Características sociodemográficas, clínicas e sua associação com a mortalidade (Continuação)

Hipertensão.	169	120	49	0.171	140	29 (69%)	0.858
N (%)	(66.8)	(64.2)	(74.2%)	1	(66.4%)		

Tabela 1 – Características sociodemográficas, clínicas e sua associação com a mortalidade (Continuação)

Diabetes mellitus.	110	78	32	0.312	90	20 (48.8%)	0.610
N (%)	(43.7)	(41.7)	(49.2%)	1	(42.7%)		5
Cardiopatia.	35	27	8	0.835	33	2 (4.8%)	0.084
N (%)	(13.8)	(14.4)	(12.1%)	9	(15.6%)		1
Neoplasia.	2	1	1	0.452	1 (0.5%)	1 (2.4%)	0.305
N (%)	(0.8%)	(0.5%)	(1.5%)	9			
Pneumopatia crônica.	11	10	1	0.297	10 (4.7%)	1 (2.4%)	0.697
N (%)	(4.3%)	(5.3%)	(1.5%)	4			1

Complicações

Uso de drogas vasoativas.	31	1	30	<0.00	6 (2.9%)	25 (59.5%)	<0.00
N (%)	(12.4)	(0.5%)	(45.5%)	01			01
Admissão na UTL.	59	0 (0%)	59	<0.00	24	35 (83.3%)	<0.00
N (%)	(23.3)		(89.4%)	01	(11.4%)		01
Mortalidade hospitalar.	42	0 (0%)	42	<0.00	-	-	-
N (%)	(16.6)		(63.6%)	01			

Tabela 1 – Características sociodemográficas, clínicas e sua associação com a mortalidade (Continuação)

Duração da internação (dias). Mediana (IQR)	6 (4-10)	5 (4-7)	11 (7.25-17)	<0.0001	6 (4-8)	12.5 (8-17)	<0.0001
Sistemas de escores							
NEWS2 Score. Mediana (IQR)	6 (5-7)	6 (4-7)	5 (5-7)	0.4195	6 (4.5-7)	6 (5-7)	0.3144

Legenda: O teste de Mann Whitney foi performedo para as variáveis contínuas (idade, duração de internação e escores), enquanto o teste exato de Fisher foi performedo para as outras.

Presença de Sintomas Gastrointestinais

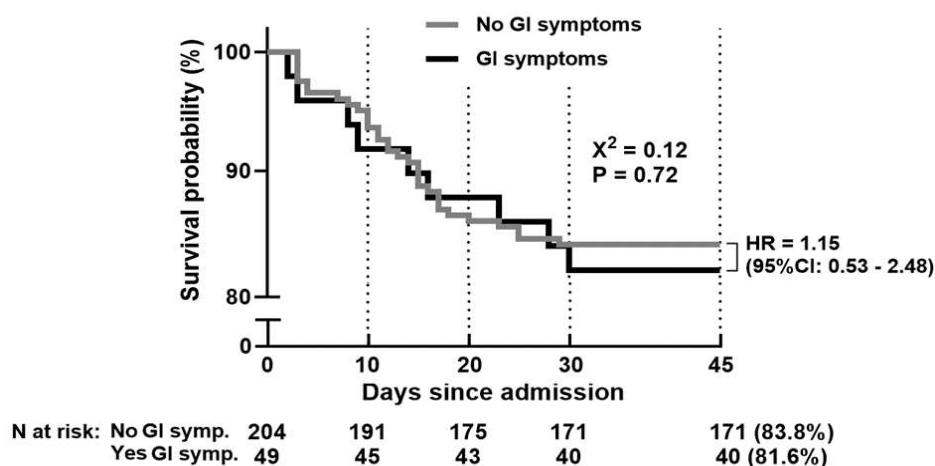
Na admissão, 49 dos 253 pacientes avaliados apresentavam sintomas gastrointestinais (GI), representando 19,37% do total. Destes, 14 referiram diarreia (28,57%), 10 relataram dor abdominal (20,44%), 11 apresentaram náuseas ou vômitos (22,44%), 8 relataram diarreia associada a dor abdominal (16,32%) e 6 apresentavam todos os sintomas avaliados, representando 12,24% do total de pacientes com sintomas GI. A média de idade dos pacientes com sintomas GI foi de 61 anos ($p=0,878$). O grupo com sintomas GI teve uma proporção menor de pacientes do sexo masculino (38,8%), em comparação com o grupo sem sintomas GI (63,7%) ($p=0,002$). O escore de gravidade NEWS2 nas primeiras 48 horas se mostrou semelhante entre os grupos com e sem sintomas gastrointestinais: mediana de 6 (IQR: 5-7) versus 6 (IQR: 4,5-7,5), respectivamente ($p=0,246$).

Os pacientes com sintomas GI apresentaram uma mediana discretamente maior de estadia hospitalar de 7 dias (IQR 4-14,5), enquanto os pacientes sem sintomas GI tiveram uma mediana de 6 dias (IQR 4-10) ($p=0,320$). Internação em terapia intensiva ocorreu em 10

(20,4%) dos 49 pacientes com sintomas gastrointestinais, comparado a 49 (24,2%) dos 204 pacientes sem sintomas digestivos, ($p=0,707$) (Tabela 2).

Não houve diferenças significativas na mortalidade entre o grupo com sintomas GI, onde 9 dos 49 evoluíram a óbito (18,3%), comparado ao grupo sem sintomas gastrointestinais, que apresentou mortalidade de 33 dos 203 pacientes (16,2%) ($p=0,674$). A sobrevida em 45 dias não apresentou diferença significativa entre pacientes com sintomas gastrointestinais (81,6%, $n=49$) e sem sintomas gastrointestinais (83,8%, $n=204$) ($HR=1,15$; IC 95%: 0,53-2,48; $P=0,72$). (Fig. 2).

Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier para Sobrevivência de Pacientes com COVID-19 e sintomatologia gastrointestinal.



Fonte: Autoria Própria

Laboratorialmente, os pacientes que apresentavam sintomas relacionados ao sistema digestório exibiram níveis de hemoglobina ligeiramente inferiores em comparação ao grupo sem sintomas gastrointestinais, com valores de 13,0 g/Dl (12,1 – 13,7) versus 13,5 g/Dl (12,4 – 14,5), apresentando significância estatística ($p=0,036$). O comportamento das transaminases entre os grupos se mostrou similar. No grupo com manifestações gastrointestinais, os valores foram de 58 (38 – 90) U/L para ALT e 52 (36 – 80) U/L para AST, enquanto no grupo sem manifestações gastrointestinais os valores foram de 62 (39 – 101) U/L para ALT e 57 (42 – 92) U/L para AST. As diferenças não foram estatisticamente significativas, com ($p=0,768$) para ALT e ($p=0,214$) para AST.

Os níveis de bilirrubina total (BT: VR 0,2 – 1,1 mg/Dl) foram de 0,30 (0,25 – 0,55) mg/Dl no grupo com clínica gastrointestinal versus 0,37 (0,29 – 0,48) mg/Dl no segundo grupo ($p=0,335$). A albumina (VR 3,5 – 5,5 g/Dl) apresentou valores médios idênticos em ambos os grupos: 3,3 (2,9 – 3,7) g/Dl versus 3,3 (2,9 – 3,6) g/Dl ($p=0,682$). Da mesma forma, o INR (VR 0,8 – 1,0) foi de 1,0 (1,0 – 1,06) no grupo com sintomas gastrointestinais e 1,0 (1,0 – 1,07) no grupo sem sintomas gastrointestinais ($p=0,37$).

Os valores de D-dímero (VR <500 ng/ml) foram de 834 (486 – 2374) ng/ml no grupo com manifestações gastrointestinais e 775 (517 – 1506) ng/ml no grupo sem essas manifestações ($p=0,866$). A LDH (VR 207 – 414 U/L) apresentou médias de 754 (573 – 1051) U/L no grupo com manifestações gastrointestinais e 740 (550 – 1007) U/L no grupo sem manifestações gastrointestinais ($p=0,769$). A PCR (VR <5,0 mg/Dl) foi de 105 (41 – 171) mg/Dl no grupo com manifestações gastrointestinais e 93 (35 – 151) mg/Dl no grupo sem essas manifestações ($p=0,497$). Os níveis de H1bc (VR 4% - 5,6%) foram de 7,5 (6,7 – 9,2) para o total de pacientes ($n = 253$), sendo 7,7 (6,9 – 9,7) no grupo com sintomas gastrointestinais ($n = 49$) e 7,4 (6,6 – 8,9) no grupo sem sintomas gastrointestinais ($n = 204$) ($p=0,272$).

Tabela 2 – Variáveis laboratoriais avaliadas em pacientes em relação aos sintomas gastrointestinais (GI)

Variáveis (faixa normal)	Total (n = 74)	GI Presentes (n = 49)	Sintomas (n = 49)	GI Ausentes (n = 204)	Sintomas (n = 204)	p value
Hemoglobina (13-18 g/Dl)	13.4 (12.3 – 14.4)	13.0 (12.1 – 13.7)	13.5 (12.4 – 14.5)			0.036
INR (0.8 – 1.0)	1.0 (1.0 – 1.06)	1.0 (1.0 – 1.06)	1.0 (1.0 – 1.07)			0.37
Albumina (3.5 – 5.5 g/Dl)	3.3 (2.9 – 3.6)	3.3 (2.9 – 3.7)	3.3 (2.9 – 3.6)			0.682
BT (0.2 – 1.1 mg/Dl)	0.37 (0.28 – 0.49)	0.30 (0.25 – 0.55)	0.37 (0.29 – 0.48)			0.335

Tabela 2 – Variáveis laboratoriais avaliadas em pacientes em relação aos sintomas gastrointestinais (GI) (Continuação)

AST (8 – 42 U/L)	54 (38 – 80)	52 (36 – 80)	57 (42 – 92)	0.214
ALT (8 – 42 U/L)	61 (39- 98)	58 (38 – 90)	62 (39 – 101)	0.768
PCR (< 5.0 mg/Dl)	95 (39 – 152)	105 (41 – 171)	93 (35 – 151)	0.497
LDH (207 – 414 U/L)	740 (551 – 1009)	754 (573 – 1051)	740 (550 – 1007)	0.769
D-dímero (<500 ng/MI)	785 (500 – 1628)	834 (486- 2374)	775 (517 – 1506)	0.866
H1bc (4% – 5.6%)	7.5 (6.7 – 9.2)	7.7 (6.9 – 9.7)	7.4 (6.6 – 8.9)	0.272

Legenda: Teste de Mann-Whitney foi efetuado para todas as variáveis.

Enzimas hepáticas (EH)

Dos pacientes incluídos no estudo, 35,6% apresentaram alterações de enzimas hepáticas maiores acima de duas vezes o limite superior da normalidade (LSN) (EH) (n=90), enquanto 64,4% apresentavam níveis dentro do esperado (n=163). Durante o acompanhamento, observou-se elevação nos níveis de EH em 45,8% dos pacientes (n=116), enquanto 54,2% continuaram com valores de EH dentro dos parâmetros de referência (n=137).

Pacientes com alterações de EH apresentaram uma idade mediana significativamente inferior, com 55 anos, comparados aos pacientes sem alterações, que apresentaram uma mediana de 65 anos ($p = 0.0053$). A proporção de pacientes do sexo masculino com elevação de EH foi de 67,8% (n=61), significativamente maior do que nos pacientes com valores normais de EH, que foi de 54%(n=88) ($p = 0.033$).

A análise da PCR (< 5.0 mg/Dl), admissional entre os grupos com EH elevadas e o grupo com EH sem alterações mostrou valores medianos de 104 (33 – 170) no grupo com alterações de EH e 93,8 (40 – 150) no grupo com EH normais, sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,683$). A PCR apresentou comportamento similar em relação ao pico de elevação das enzimas durante o internamento, com valores medianos de 110,5 (35 – 176) no grupo com EH acima dos valores de referência de 84 (40 – 149) no grupo com EH sem alterações, também sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,334$).

A avaliação do D-dímero (< 500 ng/ml) revelou valores medianos de 765 (495 – 1987) no grupo com EH aumentadas e 797 (507 – 1521) no grupo com EH sem alterações ($p = 0,750$). Durante o internamento, as medições do D-dímero apresentaram valores medianos de 733 (500 – 1738) no grupo com EH elevadas e 829 (504 – 1566) no grupo com EH sem alterações, também sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,919$). A verificação dos níveis de albumina nos dados admissionais em relação às enzimas hepáticas revelou medianas de 3,3 (3,0 – 3,6) no grupo com EH elevadas e 3,3 (2,9 – 3,6) no grupo com EH sem alterações ($p = 0,557$). Durante o acompanhamento intra-hospitalar, as medições de albumina foram 3,3 (3,0 – 3,7) no grupo que apresentaram alterações de EH e 3,3 (2,9 – 3,6) no grupo com EH sustentaram seus valores, também sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,451$).

Contudo, a análise comparativa dos níveis de Lactato Desidrogenase (LDH) mostrou uma diferença estatisticamente significativa entre pacientes com alterações de enzimas hepáticas (EH) anormal e aqueles com EH normal tanto na admissão quanto ao longo do tempo de internação. Na admissão, os pacientes com EH anormal apresentaram níveis médios de LDH de 834 U/L, significativamente mais altos do que os pacientes com EH normal, que tiveram níveis médios de 677 U/L ($p < 0.0001$). Essa tendência persistiu ao longo do tempo de internação, indicando uma possível correlação entre os níveis séricos das transaminases e os valores de LDH.

Além disso, houve também uma diferença significativa nos níveis de Hemoglobina Glicada (H1bAc) entre os grupos com EH anormal e normal. Na admissão, o grupo com EH anormal apresentou níveis médios de H1bc de 7.1%, comparado a 7.9% no grupo com EH normal ($p = 0.007$). Durante a internação, os níveis continuaram sendo significativamente mais baixos no grupo com EH anormal (7.1%) em comparação com o grupo com EH normal (8.0%,

$p = 0.014$). Com base nesses achados, podemos inferir que, no grupo estudado, as alterações metabólicas não parecem ter contribuído para as variações nas enzimas hepáticas observadas.

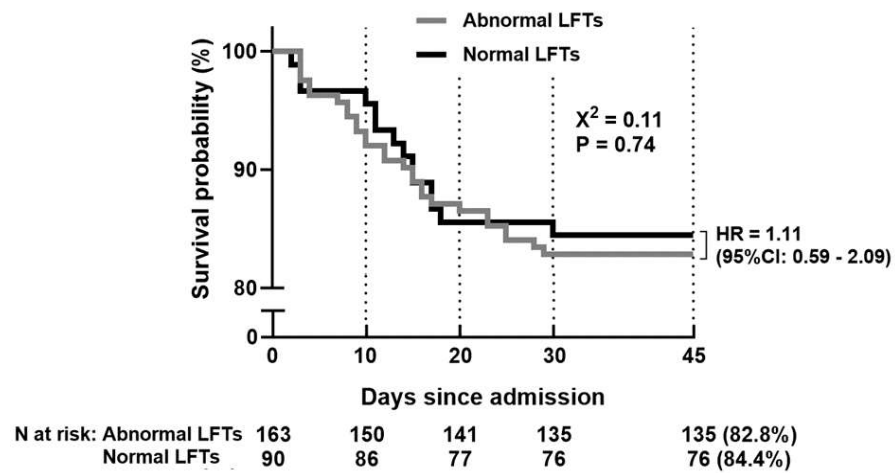
A razão neutrófilos/linfócitos (N/L), embora não tenha alcançado significância estatística na admissão ($p = 0.153$), mostrou diferenças significativas ao longo da internação, com pacientes de EH anormal apresentando uma média de 10.4 comparado a 8.7 no grupo com EH normal ($p = 0.05$).

O tempo de estadia hospitalar foi similar em ambos os grupos 6 (4 – 10) versus 6 (5 – 10) ($p=0,830$), na admissão. No entanto, a elevação de EH durante a internação resultou em um maior tempo de estadia hospitalar, com uma mediana de 7 dias (IQR: 5 – 12) comparada a 5 dias (IQR: 4 – 8,5) nos pacientes que não apresentaram esse achado ($p=0,0016$) (Tabela 3).

As admissões em UTI mostraram uma incidência de 23 (25,5%) no grupo que apresentou elevação das enzimas hepáticas versus 36 (22,1%) no grupo com EH sem alterações no período inicial ($p = 0,538$). Durante o acompanhamento intra-hospitalar, a evolução para admissão em UTI foi de 32 (27,6%) no grupo que apresentou elevação das enzimas hepáticas versus 27 (19,7%) no grupo com EH sem alterações, também sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,179$).

A análise dos dados de mortalidade revelou uma incidência de 14 (15,5%) no grupo que apresentou elevação das enzimas hepáticas versus 28 (17,1%) no grupo com EH sem alterações ($p = 0,860$). Durante o acompanhamento intra-hospitalar, a taxa de óbitos foi de 22 (18,9%) no grupo com EH elevadas versus 20 (14,6%) no grupo sem alterações, igualmente sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,398$). A probabilidade de sobrevivência em 45 dias não apresentou diferença significativa entre pacientes com EH alterados à admissão (82,8%, $n=163$) e dentro dos valores normais (84,4%, $n=90$) ($HR=1,11$; IC 95%: 0,59-2,09; $P=0,74$) (Fig. 3)

Figura 3 – Curva de Kaplan-Meier para Sobrevivência de Pacientes com COVID-19 e alterações de enzimas hepáticas.



Fonte: Autoria Própria.

Tabela 3 – Variáveis laboratoriais, demográficas e características clínicas avaliadas em pacientes com alterações de enzimas hepáticas (EH)

Legenda: Teste de Mann-Whitney foi efetuado para todas as variáveis.

Variáveis	LE admissão		p value	LE máximo		p value
	LE anormal	LE normal		LE anormal	LE normal	
	(n=90)	(n=163)		(n=116)	(n=137)	
Idade (i). mediana (IQR)	55 (47 – 71)	65 (52 – 75)	0.0053	55 (47 – 70)	67 (53 – 76)	0.0003
Gênero masculino. N (%)	61 (67.8)	88 (54)	0.033	75 (64.6)	74 (54)	0.096
Tempo de estadia hospitalar (d). (IQR)	6 (4 – 10)	6 (5 – 10)	0.830	7 (5 – 12)	5 (4 – 8.5)	0.0016
Admissão em UTI. N (%)	23 (25.5)	36 (22.1)	0.538	32 (27.6)	27 (19.7)	0.179
Mortalidade. N (%)	14 (15.5)	28 (17.1)	0.860	22 (18.9)	20 (14.6)	0.398
Hemodiálise. N (%)	29 (32.2)	62 (38)	0.412	39 (33.6)	52 (37.9)	0.512
Uso de drogas vasoativas. N (%)	12 (13.3)	19 (11.6)	0.693	19 (16.3)	12 (8.7)	0.083
NEWS2 Score. Median (IQR)	6 (5 – 7)	5 (4 – 7)	0.086	6 (5 – 7)	5 (4 – 7)	0.241
Tomografia Computadorizada Escore de gravidade de Covid (IQR)	20 (15 – 20)	20 (15 – 20)	0.672	20 (15 – 20)	20 (12.5 – 20)	0.277
IL-6 (< 3.4 pg/ml)	50 (24 – 105)	53 (20 – 95)	0.681	47 (23 – 102)	54 (20 – 95)	0.974
D-dímero (<500 ng/ml)	765 (495 – 1987)	797 (507 – 1521)	0.750	733 (500 – 1738)	829 (504 – 1566)	0.919
LDH (207 – 414 U/L)	834 (685 – 1149)	677 (504 – 917)	< 0.0001	818 (638 – 1145)	677 (492 – 905)	< 0.0001
PCR (< 5.0 mg/dl)	104 (33 – 170)	93.8 (40 – 150)	0.683	110.5 (35 – 176)	84 (40 – 149)	0.334
Neutrófilos (1.9-6.7 10³cells/μL)	7.7 (5.4 – 9.2)	7.3 (5.1 – 9.9)	0.911	7.8 (5.3 – 9.6)	7.1 (5.2 – 9.4)	0.672
H1bc (4% - 5.6%)	7.1 (6.5 – 8.2)	7.9 (6.9 – 9.6)	0.007	7.1 (6.6 – 8.4)	8.0 (6.9 – 9.7)	0.014
Neutrófilos/Linfócitos(N/L) razão (1-3)	10.5 (7.1 – 14.5)	8.8 (5.5 – 14.6)	0.153	10.4 (7.1 – 14.7)	8.7 (5.2 – 14.3)	0.05
Albumina	3.3 (3.0 – 3.6)	3.3 (2.9 – 3.6)	0.557	3.3 (3.0 – 3.7)	3.3 (2.9 – 3.6)	0.451

Discussão

A crise sanitária causada pela pandemia de COVID-19 apresentou um desafio sem precedentes ao sistema de saúde mundial (11). Identificar precocemente características clínicas ou laboratoriais associadas à gravidade e mortalidade da COVID-19 é crucial para um melhor manejo e a construção de protocolos clínicos (12). Este estudo descreveu a incidência de sintomas gastrointestinais (GI) e alterações de enzimas hepáticas em 253 pacientes hospitalizados com COVID-19 em um hospital terciário, bem como sua correlação com a gravidade da doença, durante um período em que a imunização contra o SARS-CoV-2 ainda não estava disponível.

Neste estudo prospectivo, observamos que 19,37% (49 de 253) dos pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentaram sintomas gastrointestinais (GI), uma taxa que está alinhada com estudos anteriores em populações ocidentais, que relataram incidências em torno de 20% (13). Em uma meta-análise que incluiu 47 estudos de bancos de dados internacionais, Sultan et al. Identificaram uma prevalência de sintomas gastrointestinais em pacientes com COVID-19 variando de 3% a 39,6%, com menor incidência observada em estudos realizados em países orientais (14).

Não evidenciamos diferenças significativas na mortalidade (16,2% no grupo com sintomas GI versus 18,3% no grupo sem sintomas GI, $p=0,674$) ou nas taxas de admissão em UTI (20,4% no grupo com sintomas GI versus 24,2% no grupo sem sintomas GI, $p=0,707$) entre pacientes com e sem sintomas GI. Isso contrasta com alguns estudos que sugeriram uma correlação entre sintomas GI e piores desfechos. Por exemplo, Jin et al. (2020), em um estudo epidemiológico, que avaliou 74 pacientes com sintomas gastrointestinais (GI), associados à doença coronavírus 2019 (COVID-19), evidenciou uma maior chance de desenvolver quadros graves da doença e/ou necessidade de cuidados críticos, em relação aos que não a apresentavam (22,97% vs 8,14%, $p<0,001$), mesmo não havendo diferenças significativas em relação aos achados radiológicos e marcadores inflamatórios nos dois grupos, sugerindo a possibilidade de haver uma associação entre desordens gastrointestinais e desfechos desfavoráveis nesse grupo de enfermos (9).

Em uma revisão sistemática e metanálise, Cheung et al. (2020) também observa, uma maior prevalência de sintomas GI em indivíduos que apresentaram formas mais graves da mesma 17,1% (95% CI, 6,9–36,7) x 11,8% (95% CI, 4,1–29,1). Porém, verifica-se ainda uma

grande heterogeneidade nos estudos incluídos nesta metanálise ($P < .001$; I^2 1/4 90.9% e I^2 1/4 97.7%) (15). Com resultados similares, uma meta-análise que incluiu 36 estudos verificou que a presença de sintomas gastrointestinais foi associada a um aumento na gravidade da doença (16,17).

Um estudo de Pan et al. Mostrou que pacientes com sintomas GI tendem a ter um curso mais grave da doença, incluindo maior necessidade de ventilação mecânica e internação em UTI (18). Nossos resultados, assim como a pesquisa de Wan et al. Indicou que, embora sintomas GI sejam comuns, não houve associação significativa entre a presença desses sintomas e a mortalidade por COVID-19 (19), indicando que, na população estudada, os sintomas GI não influenciam significativamente os desfechos clínicos dos pacientes com COVID-19, alinhando-se com alguns trabalhos que também relataram ausência de correlação significativa entre sintomas GI e gravidade da doença. (4,5).

Alterações nas enzimas hepáticas (EH) foram observadas em 35,6% (90 de 253) da nossa coorte, o que é consistente com outros estudos que relatam anormalidades enzimáticas hepáticas em pacientes com COVID-19. A prevalência de alterações nas enzimas hepáticas em pacientes com COVID-19 varia entre os estudos. Zhang et al. Relataram que aproximadamente 14% a 53% dos pacientes apresentaram elevações em enzimas hepáticas, principalmente ALT e AST (20). Yu et al. Encontraram uma prevalência de elevação de ALT variando de 16% a 28%, enquanto a AST variou de 20% a 37%, indicando que tais achados são comuns em pacientes com COVID-19 (21). Por exemplo, Hajifathalian et al. (2020) relataram evidências bioquímicas de lesão hepática em até 62% dos casos. (22)

Zhang et al. E Cai et al. Concordam que há uma elevação significativa das enzimas hepáticas em pacientes com COVID-19, especialmente entre os casos graves. Esses estudos sugerem que a elevação das enzimas hepáticas pode ser um indicador da gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2. Yu et al. Também observaram que as elevações de ALT e AST são comuns e frequentemente correlacionadas com a severidade da doença, reforçando a hipótese de que o dano hepático está associado à progressão da COVID-19. (15, 22, 23)

Abdulla et al. (2020) conduziu uma revisão sistemática e meta-análise de 25 estudos para investigar lesões hepáticas induzidas pela COVID-1 e demonstrou que pacientes com lesão hepática induzida pela COVID-19 apresentaram um prognóstico pior, com maiores taxas de admissão em UTI, necessidade de ventilação mecânica e mortalidade (24).

No entanto, nosso estudo não encontrou uma associação significativa entre a elevação de EH e as taxas de mortalidade (18,9% no grupo com EH elevadas versus 14,6% no grupo sem EH elevadas, $p=0,398$) ou admissão em UTI (27,6% no grupo com EH elevadas versus 19,7% no grupo sem EH elevadas, $p=0,179$), divergindo de achados de outros pesquisadores que identificaram as elevações de enzimas hepáticas como preditores independentes de doença grave e mortalidade aumentada. Porém, de acordo com Lei et al. Indicando que, embora a elevação de enzimas hepáticas seja observada, não há uma correlação direta com a mortalidade, sugerindo que outras comorbidades e fatores podem influenciar esses níveis (25). Wan et al. Também relataram uma ausência de correlação significativa entre a elevação das enzimas hepáticas e a gravidade da doença, sugerindo a necessidade de mais estudos para esclarecer essas relações (26). Singh et al (2024) em uma revisão de literatura que incluiu 57 estudos que investigaram a prevalência e os mecanismos das lesões hepáticas em pacientes com COVID-19, verificou que essas elevações podem ocorrer devido a diversos mecanismos, incluindo a injúria direta pelo vírus e os efeitos dos medicamentos usados no tratamento alertando sobre a carência de confiabilidade como marcadores de severidade da infecção (10).

As enzimas hepáticas elevadas dosadas na admissão não impactaram o tempo de estadia hospitalar, sendo semelhante em ambos os grupos: 6 (4 – 10) versus 6 (5 – 10) dias ($p=0,830$). No entanto, a elevação das enzimas hepáticas durante a internação resultou em um maior tempo de estadia hospitalar, com uma mediana de 7 dias (IQR: 5 – 12) comparada a 5 dias (IQR: 4 – 8,5) nos pacientes que não apresentaram esse achado ($p=0,0016$). Este resultado é similar ao encontrado por Fan et al. (27). Embora Lv et al. Questionem algumas conclusões desse estudo, atribuindo-as ao desenho retrospectivo dele. (28)

Em uma revisão de 43 estudos retrospectivos, realizada em 2020, Silva et al. Avaliaram os aspectos relacionados à injúria hepática e concluíram que os níveis séricos de enzimas hepáticas, estão discretamente elevados durante a infecção por SARS-CoV-2. Na maioria das vezes, eles estão abaixo do dobro do limite superior da normalidade, porém observaram que os níveis séricos parecem aumentar com agravamento da doença (8). Em 2021, outra revisão sistemática em uma metanálise de 14 estudos combinando dados de 2.871 pacientes chegaram à similar conclusão (29). Ambas as revisões reforçaram a necessidade de estudos prospectivos para definir a relevância clínica da lesão hepática na COVID-19.

Nosso trabalho evidenciou que os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) estavam mais bem controlados no grupo com enzimas hepáticas (EH) anormais. Durante a internação, esses níveis continuaram sendo significativamente mais baixos em comparação com o grupo com EH normal. Isso difere de um estudo de coorte realizado nos Estados Unidos com 2006 pacientes, que concluiu que 20-30% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentavam diabetes e que uma parte significativa desses pacientes também tinha elevações nas enzimas hepáticas, como ALT e AST (30). Embora esses resultados contradigam estudos prévios em diferentes populações, podemos inferir que, no grupo estudado, fatores metabólicos prévios relacionados ao metabolismo glicêmico não parecem ter contribuído para as variações observadas nas enzimas hepáticas.

A associação entre elevações das enzimas hepáticas (EH) e os níveis de Lactato Desidrogenase (LDH) em pacientes com COVID-19 demonstrou uma correlação significativa entre ambos. Nos dados analisados, pacientes com EH anormal apresentaram níveis médios de LDH de 834 U/L, enquanto aqueles com EH normal exibiram uma média de 677 U/L na admissão hospitalar ($p < 0.0001$). Essa diferença estatisticamente significativa se manteve ao longo do período de internação, em concordância com metanálises publicadas anteriormente (31). No entanto, não foi possível demonstrar uma associação estatisticamente significativa com a mortalidade e desfechos desfavoráveis.

Diferenças encontradas nos grupos de estudos mencionados; relativas a sintomatologias gastrointestinais, elevação de enzimas hepáticas e gravidade da doença; podem não ter sido encontradas neste estudo devido ao tamanho da amostra, o que pode ser considerado uma limitação. Por outro lado, uma das vantagens foi o desenho prospectivo deste trabalho, que permitiu o acompanhamento regular dos pacientes com um questionário padronizado, possibilitando identificar a presença de diferentes variáveis com maior precisão, quando comparado a estudos retrospectivos ou ao uso de informações de bancos de dados secundários.

Conclusão

A presença de sintomas gastrointestinais (GI) não evidenciou associação com a gravidade da doença ou na mortalidade em pacientes hospitalizados com SARS-CoV-2. Pacientes com elevação das enzimas hepáticas durante estadia hospitalar (EH) apresentaram um tempo de

internação significativamente maior. No entanto, a elevação das EH não foi associada a diferenças significativas nas formas mais graves da doença ou mortalidade. Este estudo contribui para o entendimento da relação entre sintomas gastrointestinais, elevações de enzimas hepáticas e desfechos clínicos em pacientes com COVID-19, estudos futuros, com amostras maiores e desenhos prospectivos, são necessários para aprofundar esses achados e auxiliar no maior entendimento sobre as diversas características clínicas da doença.

Declaração de compartilhamento de dados

Todos os dados gerados ou analisados durante este estudo estão incluídos no artigo publicado.

Aprovação Ética e Consentimento para Participar

O consentimento informado por escrito para publicação foi obtido dos pacientes antes da coleta das informações. Os pacientes também forneceram consentimento por escrito para a inclusão de detalhes pessoais e clínicos neste estudo. O estudo foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de João Pessoa (CAAE: 50361021.8.0000.5176).

Consentimento para Publicação

Os pacientes forneceram consentimento livre e informado por escrito para a inclusão de detalhes pessoais e clínicos neste estudo.

Contribuições do autor

Todos os autores deram uma contribuição significativa ao trabalho relatado, seja na concepção, desenho do estudo, execução, aquisição de dados, análise e interpretação, ou em todas estas áreas; participou da redação, revisão ou crítica revisão do artigo; deu aprovação final à versão a ser publicada; concordaram com a revista para a qual o artigo foi submetido; e concorda em ser responsável por todos os aspectos do trabalho.

Financiamento

Este estudo foi realizado com financiamento próprio.

Divulgação

Os autores não relatam outros conflitos de interesse neste trabalho.

Referências

1. WHO. (2024). Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
2. Marinho, F., Torrens, A., Teixeira, R., França, E., Nogales, A. M., Xavier, D., & Fujiwara, T. (2020). Excess Mortality in Brazil: Detailed Description of Trends in Mortality During the COVID-19 Pandemic. <https://www.vitalstrategies.org/resources/excess-mortality-in-brazil-a-detailed-description-of-trends-in-mortality-during-the-covid-19-pandemic/>
3. Ministério da Saude do Brasil. (2024). Brazilian National Guidelines for SARS-CoV-2 Infection. <https://www.saude.gov.br>
4. Zeng, F., Huang, Y., Guo, Y., Yin, M., Chen, X., Xiao, L., & Deng, G. (2020). Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 96, 467–474. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.055>
5. Goyal, P., Choi, J. J., Pinheiro, L. C., Schenck, E. J., Chen, R., Jabri, A., Satlin, M. J., Campion, T. R., Nahid, M., Ringel, J. B., Hoffman, K. L., Alshak, M. N., Li, H. A., Wehmeyer, G. T., Rajan, M., Reshetnyak, E., Hupert, N., Horn, E. M., Martinez, F. J., ... Safford, M. M. (2020). Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2372–2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
6. Rokkas, T. (2020). Gastrointestinal involvement in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Gastroenterology*, 33(4), 355–365. <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0506>
7. Pizuorno, A., Fierro, N. A., Copado-Villagrana, E. D., Herrera-Solís, M. E., Oskrochi, G., Brim, H., & Ashktorab, H. (2021). COVID-19 and gastrointestinal symptoms in Mexico, a systematic review: does location matter? *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 555. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06252-y>
8. Silva, F. A. F. da, Brito, B. B. de, Santos, M. L. C., Marques, H. S., Silva Júnior, R. T. da, Carvalho, L. S. de, Vieira, E. S., Oliveira, M. V., & Melo, F. F. de. (2020). COVID-19 gastrointestinal manifestations: a systematic review. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 53. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0714-2020>

9. Jin, X., Lian, J.-S., Hu, J.-H., Gao, J., Zheng, L., Zhang, Y.-M., Hao, S.-R., Jia, H.-Y., Cai, H., Zhang, X.-L., Yu, G.-D., Xu, K.-J., Wang, X.-Y., Gu, J.-Q., Zhang, S.-Y., Ye, C.-Y., Jin, C.-L., Lu, Y.-F., Yu, X., ... Yang, Y. (2020). Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*, 69(6), 1002–1009. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>
10. Singh, L., Kumar, A., Rai, M., Basnet, B., Rai, N., Khanal, P., Lai, K.-S., Cheng, W.-H., Asaad, A. M., & Ansari, S. (2024). Spectrum of COVID-19 induced liver injury: A review report. *World Journal of Hepatology*, 16(4), 517–536. <https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i4.517>
11. Shammi, M., Bodrud-Doza, Md., Towfiqul Islam, A. R. Md., & Rahman, Md. M. (2020). COVID-19 pandemic, socioeconomic crisis and human stress in resource-limited settings: A case from Bangladesh. *Heliyon*, 6(5), e04063. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04063>
12. Alhalaseh, Y. N., Elshabrawy, H. A., Erashdi, M., Shahait, M., Abu-Humdan, A. M., & Al-Hussaini, M. (2021). Allocation of the “Already” Limited Medical Resources Amid the COVID-19 Pandemic, an Iterative Ethical Encounter Including Suggested Solutions From a Real Life Encounter. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.616277>
13. Parasa, S., Desai, M., Thoguluva Chandrasekar, V., Patel, H. K., Kennedy, K. F., Roesch, T., Spadaccini, M., Colombo, M., Gabbiadini, R., Artifon, E. L. A., Repici, A., & Sharma, P. (2020). Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open*, 3(6), e2011335. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11335>
14. Sultan, S., Altayar, O., Siddique, S. M., Davitkov, P., Feuerstein, J. D., Lim, J. K., Falck-Ytter, Y., & El-Serag, H. B. (2020). AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*, 159(1), 320–334.e27. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.001>
15. Cheung, K. S., Hung, I. F. N., Chan, P. P. Y., Lung, K. C., Tso, E., Liu, R., Ng, Y. Y., Chu, M. Y., Chung, T. W. H., Tam, A. R., Yip, C. C. Y., Leung, K.-H., Fung, A. Y.-F., Zhang, R. R., Lin, Y., Cheng, H. M., Zhang, A. J. X., To, K. K. W., Chan, K.-H., ... Leung, W. K. (2020). Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 159(1), 81–95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
16. Hayashi, Y., Wagatsuma, K., Nojima, M., Yamakawa, T., Ichimiya, T., Yokoyama, Y., Kazama, T., Hirayama, D., & Nakase, H. (2021). The characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology*, 56(5), 409–420. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01778-z>
17. Ghoshal, U. C., Ghoshal, U., Mathur, A., Singh, R. K., Nath, A., Garg, A., Singh, D., Singh, S., Singh, J., Pandey, A., Rai, S., Vasanth, S., & Dhiman, R. K. (2020). The Spectrum of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Coronavirus Disease-19: Predictors, Relationship With Disease Severity, and Outcome. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 11(12), e00259. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000259>
18. Pan, L., Mu, M., Yang, P., Sun, Y., Wang, R., Yan, J., Li, P., Hu, B., Wang, J., Hu, C., Jin, Y., Niu, X., Ping, R., Du, Y., Li, T., Xu, G., Hu, Q., & Tu, L. (2020). Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-

- Sectional, Multicenter Study. *American Journal of Gastroenterology*, 115(5), 766–773. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>
19. Wan, Y., Li, J., Shen, L., Zou, Y., Hou, L., Zhu, L., Faden, H. S., Tang, Z., Shi, M., Jiao, N., Li, Y., Cheng, S., Huang, Y., Wu, D., Xu, Z., Pan, L., Zhu, J., Yan, G., Zhu, R., & Lan, P. (2020). Enteric involvement in 51rigino f51ed patients with COVID-19 outside Wuhan. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(6), 534–535. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30118-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30118-7)
 20. Zhang, Y., Zheng, L., Liu, L., Zhao, M., Xiao, J., & Zhao, Q. (2020). Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver International*, 40(9), 2095–2103. <https://doi.org/10.1111/liv.14455>
 21. Yu, D., Du, Q., Yan, S., Guo, X.-G., He, Y., Zhu, G., Zhao, K., & Ouyang, S. (2021). Liver injury in COVID-19: clinical features and treatment management. *Virology Journal*, 18(1), 121. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01593-1>
 22. Hajifathalian, K., Mahadev, S., Schwartz, R. E., Shah, S., Sampath, K., Schnoll-Sussman, F., Jr, R. S. B., Carr-Locke, D., Cohen, D. E., & Sharaiha, R. Z. (2020). SARS-COV-2 infection (coronavirus disease 2019) for the gastrointestinal consultant. *World Journal of Gastroenterology*, 26(14), 1546–1553. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i14.1546>
 23. Cai, Q., Huang, D., Yu, H., Zhu, Z., Xia, Z., Su, Y., Li, Z., Zhou, G., Gou, J., Qu, J., Sun, Y., Liu, Y., He, Q., Chen, J., Liu, L., & Xu, L. (2020). COVID-19: Abnormal liver function tests. *Journal of Hepatology*, 73(3), 566–574. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
 24. Abdulla, S., Hussain, A., Azim, D., Abdullah, E. H., Elawamy, H., Nasim, S., Kumar, S., & Naveed, H. (2020). COVID-19-Induced Hepatic Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 12(10), e10923. <https://doi.org/10.7759/cureus.10923>
 25. Lei, P., Zhang, L., Han, P., Zheng, C., Tong, Q., Shang, H., Yang, F., Hu, Y., Li, X., & Song, Y. (2020). Liver injury in patients with COVID-19: clinical profiles, CT findings, the correlation of the severity with liver injury. *Hepatology International*, 14(5), 733–742. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10087-1>
 26. Wan, J., Wang, X., Su, S., Zhang, Y., Jin, Y., Shi, Y., Wu, K., & Liang, J. (2020). Digestive symptoms and liver injury in patients with coronavirus disease 2019 (<scp>COVID</scp> - 19): A systematic review with meta-analysis. *JGH Open*, 4(6), 1047–1058. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12428>
 27. Fan, Z., Chen, L., Li, J., Cheng, X., Yang, J., Tian, C., Zhang, Y., Huang, S., Liu, Z., & Cheng, J. (2020). Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 18(7), 1561–1566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>
 28. Lv, X.-H., Yang, J.-L., & Deng, K. (2020). The Topic of COVID-19–Related Liver Injury Needs More Rigorous Research. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(12), 2848. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.073>
 29. Labenz, C., Toenges, G., Wörns, M.-A., Sprinzl, M. F., Galle, P. R., & Schattenberg, J. M. (2021). Liver injury in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection:

a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 33(9), 1194–1200. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001827>

30. Palaiodimos, L., Kokkinidis, D. G., Li, W., Karamanis, D., Ognibene, J., Arora, S., Southern, W. N., & Mantzoros, C. S. (2020). Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*, 108, 154262. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262>

31. Mumtaz, A., Rehman, E., Rahaman, M. A., & Rehman, S. (2022). Inflammatory biomarkers and cardiac injury in COVID-19 patients. *Frontiers in Public Health*, 10, 1024535. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1024535>

9 CONCLUSÃO DA TESE

A análise da presença de sintomas gastrointestinais (GI) não revelou uma associação estatisticamente significativa com a gravidade da doença ou a mortalidade em pacientes hospitalizados com SARS-CoV-2. Entre os sintomas gastrointestinais observados, a diarreia foi o mais prevalente, seguida por dor abdominal, náuseas e vômitos. Apesar de uma parcela dos pacientes apresentar elevação das enzimas hepáticas (EH) durante a admissão, essa elevação não demonstrou correlação com a gravidade da doença. Entretanto, pacientes que apresentaram elevação das EH ao longo da internação tiveram um tempo de permanência hospitalar significativamente maior. No entanto, essa elevação não foi associada a diferenças significativas em termos de formas mais graves da COVID-19 ou mortalidade.

Este estudo contribui para o entendimento da relação entre sintomas gastrointestinais, elevações de enzimas hepáticas e desfechos clínicos em pacientes com COVID-19. Estudos futuros, com amostras maiores e desenhos prospectivos, são necessários para aprofundar esses achados e auxiliar no maior entendimento sobre as diversas características clínicas da doença.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo de coorte prospectivo, conduzido durante os primeiros meses da pandemia, quando ainda não havia disponibilidade de vacinas, não foi possível demonstrar, como em pesquisas publicadas anteriormente, uma correlação estatisticamente significativa entre a presença de sintomas gastrointestinais, alterações nas enzimas hepáticas e a ocorrência de desfechos desfavoráveis, tais como mortalidade, tempo de internação hospitalar, entre outras

complicações. As discrepâncias observadas entre este estudo e os estudos mencionados, especialmente no que diz respeito às manifestações gastrointestinais, elevação de enzimas hepáticas e gravidade da doença, podem ser atribuídas ao tamanho reduzido da amostra.

Contudo, uma das principais fortalezas deste estudo reside no seu delineamento prospectivo, que permitiu o monitoramento regular dos pacientes por meio de um questionário padronizado, o que proporcionou uma maior acurácia na identificação de variáveis, quando comparado a estudos retrospectivos ou à análise de dados secundários oriundos de bancos de dados

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA BRASIL, P. R. Covid-19: OMS-Europa alerta que doença não desapareceu. Agência Brasil, Genebra, 27 jun. 2023.
- ANDERSEN, K. G. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature medicine*, abr. 2020. V. 26, n. 4, p. 450–452.
- ARIMATEIA BATISTA ARAUJO-FILHO, J. DE et al. COVID-19 pneumonia: what is the role of imaging in diagnosis? *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2020. V. 46, n. 2, p. e20200114–e20200114.
- BRITO, C. A.; BARROS, F. M.; LOPES, E. P. Mechanisms and consequences of COVID-19 associated liver injury: What can we affirm? *World Journal of Hepatology*, 27 ago. 2020. v. 12, n. 8, p. 413–422.
- ASSIRI, A. et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*, set. 2013. V. 13, n. 9, p. 752–761.
- CHEN, Yifei et al. The presence of SARS-CoV-2 RNA in the feces of COVID-19 patients. *Journal of Medical Virology*, 25 jul. 2020. V. 92, n. 7, p. 833–840.
- CHEUNG, K. S. 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*, jul. 2020. V. 159, n. 1, p. 81–95.
- CHUNG, M. et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*, abr. 2020. V. 295, n. 1, p. 202–207.
- GOYAL, P. et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *New England Journal of Medicine*, 11 jun. 2020. V. 382, n. 24, p. 2372–2374.
- GUAN, W. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 30 abr. 2020. V. 382, n. 18, p. 1708–1720.
- HAJIFATHALIAN, K. et al. Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of 2019 Novel Coronavirus Disease in a Large Cohort of Infected Patients From New York: Clinical Implications. *Gastroenterology*, set. 2020. V. 159, n. 3, p. 1137–1140.e2.
- HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, fev. 2020. V. 395, n. 10223, p. 497–506.

JIN, X. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*, jun. 2020. V. 69, n. 6, p. 1002–1009.

LAUER, S. A. et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*, 5 maio. 2020. V. 172, n. 9, p. 577–582.

LEVINE, A. C. et al. Coronavirus Disease 2019 Convalescent Plasma Outpatient Therapy to Prevent Outpatient Hospitalization: A Meta-Analysis of Individual Participant Data From 5 Randomized Trials. *Clinical Infectious Diseases*, 16 jun. 2023. V. 76, n. 12, p. 2077–2086.

MEYER, B.; DROSTEN, C.; MÜLLER, M. A. Serological assays for emerging coronaviruses: Challenges and pitfalls. *Virus Research*, dez. 2014. V. 194, p. 175–183.

MINISTÉRIO DA SAÚDE DO BRASIL. Painel Coronavírus: Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. 23 ago. 2023. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>. Acesso em: 18 ago. 2024.

MOON, A. M. et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *Journal of Hepatology*, set. 2020. V. 73, n. 3, p. 705–708.

MORAWSKA, L.; MILTON, D. K. It Is Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*, 6 jul. 2020.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. FOCO TÉCNICO: Investigaciones epidemiológicas y clínicas precoces sobre el COVID-19 para una respuesta de salud pública. [S.l.]: [s.n.], 2020. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/200223-early-investigations-one-pager-v2-spanish.pdf?sfvrsn=8aa0856_14>. Acesso em: 18 ago. 2024.

PANIGADA, M. et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, jul. 2020. V. 18, n. 7, p. 1738–1742.

PETRILLI, C. M. et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*, 22 maio. 2020. P. m1966.

SASIDHARAN, S.; SARKAR, N.; SAUDAGAR, P. Discovery of compounds inhibiting SARS-COV-2 multi-targets. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 13 abr. 2023. V. 41, n. 6, p. 2602–2617.

SHRESTHA, L. B. et al. Evolution of the SARS-CoV-2 omicron variants BA.1 to BA.5: Implications for immune escape and transmission. *Reviews in Medical Virology*, 20 set. 2022. V. 32, n. 5.

TIRUPAKUZHI VIJAYARAGHAVAN, B. K. et al. Liver injury in hospitalized patients with COVID-19: An International observational cohort study. PLOS ONE, 13 set. 2023. V. 18, n. 9, p. e0277859.

VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA MUNICIPAL DE SAÚDE. Paineis COVID-19 | João Pessoa, 5 maio. 2022. Disponível em: <<https://experience.arcgis.com/experience/3be82460176d4046b0c827d4d65e81a4>>. Acesso em: 18 ago. 2024.

WAN, Y. et al. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. Journal of Virology, 17 mar. 2020. V. 94, n. 7.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report. [S.l.]: [s.n.], 2024. Disponível em: <<https://covid19.who.int/region/amro/country/br>>. Acesso em: 18 ago. 2024.

WU, C. et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Internal Medicine, 1 jul. 2020. V. 180, n. 7, p. 934.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. JAMA, 7 abr. 2020. V. 323, n. 13, p. 1239.

WYNANTS, L. et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. BMJ, 7 abr. 2020. P. m1328.

ZAYET, S. et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. Microbes and Infection, out. 2020. V. 22, n. 9, p. 481–488.

ZHANG, H. et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. Gut, jun. 2020. V. 69, n. 6, p. 1010–1018.

APÊNDICE A – ARTIGO EM INGLÊS

Evaluation of Clinical and Laboratory Manifestations Related to the Gastrointestinal System and Prognosis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Prospective Study

Authors:

1. Thiago Henrique Fernandes Carvalho, Postgraduate Program in Tropical Medicina, Federal University of Pernambuco
2. Carlos Alexandre Antunes de Brito, Department of Infectious Diseases, Federal University of Pernambuco
3. Fabryan Beltrão Esberard, Department of Internal Medicine, Lauro Wanderley University Hospital
4. Maryana Cavalcanti Holanda, Department of Internal Medicine, Lauro Wanderley University Hospital
5. Matheus Venâncio de Paiva, Department of Internal Medicina, Alberto Urquiza Wanderley Hospital
6. Daniele Carvalhal de Almeida Beltrão, Postgraduate Program in Cognitive Neuroscience and Behavior, Center for Health Sciences, Federal University of Paraíba
7. Giulia Carvalhal, Center for Biological and Health Sciences, Federal University of Campina Grande

Address for correspondence:

Thiago Henrique Fernandes de Carvalho

Address: 580 Norberto de Castro Nogueira Avenue, ZIP Code 580307-603, João Pessoa, Paraíba, Brazil

Phone: +55 83 99132-5553

E-mail address: thiagoferca@gmail.com

Disclosure:

This study was self-funded. The authors report no other conflicts of interest in this study.

Evaluation of Clinical and Laboratory Manifestations Related to the Gastrointestinal System and Prognosis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Prospective Study

Abstract

Goals: To describe the incidence of gastrointestinal symptoms and liver enzyme alterations in hospitalized COVID-19 patients and their correlation with disease severity.

Background: The prognostic implications of gastrointestinal symptoms and liver enzyme alterations in COVID-19 patients have shown significant variability among studies, possibly due to methodological differences.

Study: A prospective cohort of 253 consecutive patients with SARS-CoV-2 was conducted in a tertiary hospital. Patients were evaluated based on the presence of gastrointestinal symptoms, elevated liver enzymes, and clinical outcomes.

Results: Of the sample, 49 (19.37%) presented with gastrointestinal symptoms. Intensive care unit (ICU) admission occurred in 20.4% of patients with symptoms versus 24.2% without gastrointestinal symptoms ($p=0.707$). Mortality was 16.2% in the symptomatic group and 18.3% in the group without gastrointestinal symptoms ($p=0.674$). Thirty-day survival also showed no significant difference ($\chi^2=0.12$; $p=0.72$). Ninety individuals (35.6%) had elevated liver enzymes (EH), while 163 (64.4%) maintained normal levels. EH elevation after admission was associated with a longer hospital stay (7 days vs. 5 days, $p=0.0016$). There were no significant differences in ICU admission (27.6% vs. 19.7%, $p=0.179$) and mortality between the groups (18.9% vs. 14.6%, $p=0.398$).

Conclusions: The presence of gastrointestinal symptoms and elevated liver enzymes did not show a correlation with mortality. However, enzyme elevation during hospitalization was associated with a significantly longer hospital stay.

Keywords

COVID-19, gastrointestinal symptoms, liver enzymes, prognosis;

Introduction

The disease caused by the novel coronavirus (SARS-CoV-2), COVID-19, has already reached nearly 770 million cases worldwide. Among these, 38,743,918 cases have been reported in Brazil, with more than 711,380 deaths as of April 2024 (1). The northeastern region of Brazil was the second most affected in the country during the initial period of the pandemic (23). To combat the disease, research is being conducted in various regions around the world. Initial studies aimed at describing the clinical characteristics of patients infected with the new coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) found a low incidence of symptoms and laboratory changes related to the digestive system. A study by Huang et al. (2020) found the presence of diarrhea in only three percent of the affected individuals. However, Goyal et al. (2020), in a retrospective study conducted in New York, found a considerably higher incidence of diarrhea (23.7%), in addition to noting the presence of nausea and vomiting in 19.1% of patients diagnosed with COVID-19. However, the same survey did not correlate the presence of these symptoms with the severity of the disease's progression. (45) Such differences, possibly due to genetic, environmental, and socioeconomic variables, highlight the importance of more localized studies considering the mentioned characteristics as well as the context in which the data were collected, including the study design (6,7,8).

In this context, Jin et al. (2020), when analyzing changes in AST (aspartate aminotransferase) and ALT (alanine aminotransferase), reported a correlation between the presence of GI symptoms and elevated serum AST levels. However, many questions about this association remain, as few studies have succeeded in establishing a significant relationship between the presence of GI symptoms, hepatic changes, and the progression to more severe forms of the disease (9). However, some evidence suggests that elevated liver enzymes in patients with COVID-19 are not necessarily associated with disease severity but rather with the direct action of the virus and treatment-related factors (10).

Therefore, studies to assess epidemiological and clinical characteristics in different scenarios are of great importance not only for better understanding the virus and the disease associated with it but also for potentially providing consistent information to help adjust parameters that may integrate prognostic models. However, clinical studies evaluating these

aspects in Brazil, especially in the northeastern region, are still rare, which is the focus of this research.

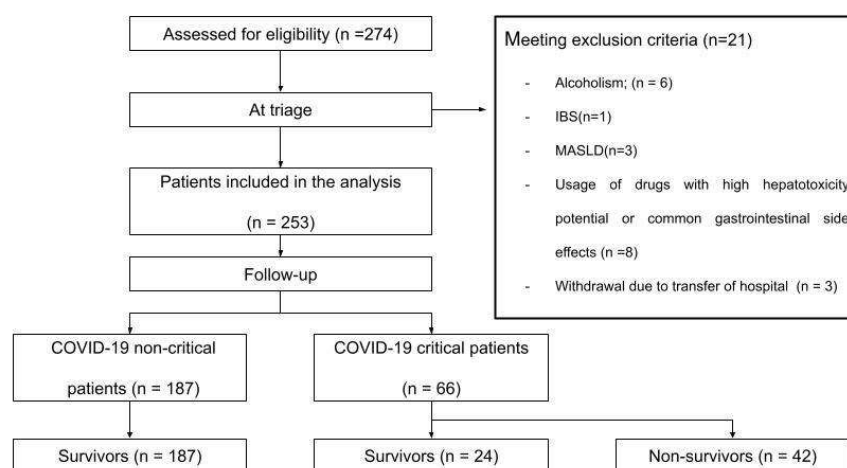
The main objective of this study was to describe the incidence of symptoms and laboratory changes related to the digestive system, analyzing their correlation with the severity and clinical progression of the disease during the period of hospital admission.

Materials and Methods

Subjects and Data Collectio:

A longitudinal observational and prospective cohort study was conducted between June and August 2020, including 253 consecutive patients with confirmed COVID-19 admitted to the Dom José Maria Pires Metropolitan Hospital, a tertiary referral hospital in João Pessoa, Paraíba, Brazil (Fig. 1). Written consent was obtained from participants or their legal representatives. The study was approved by the Human Research Ethics Committee of the João Pessoa University Center (CAAE: 50361021.8.0000.5176). Figure 1 show the flowchart of the Study

Figure 1: Flowchart of the Study



Source: Author's property

Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion criteria: Patients positive for SARS-CoV-2 using quantitative real-time reverse transcription polymerase chain reaction (rRT-qPCR) with respiratory tract samples and, in cases of negative rRT-qPCR, using clinical, radiological (ground-glass opacities with or without consolidation located near the visceral pleural surfaces and bilateral multifocal distribution—CO-RADS 5), and serological criteria (IgG positive for SARS-CoV-2). The rRT-PCR kit used was Biomol OneStep/COVID-19 IBMP Paraná Brazil. Exclusion criteria: Patients with a history of gastrointestinal disease, chronic alcoholism, diagnosis of acute or chronic liver disease, those taking hepatotoxic medications, or those with common gastrointestinal side effects were excluded.

Outcomes

The primary objective of this study was to describe the incidence of gastrointestinal symptoms (GI) (abdominal pain, diarrhea, and/or nausea and vomiting) and analyze their correlation with the severity and clinical progression of the disease during the period of hospital admission. Liver enzyme levels (EH) were evaluated at admission and progressively in consecutive patients with SARS-CoV-2. Additional exploratory analyses to study the predictive value of the presence of GI symptoms and serum EH levels were collected within the first 48 hours of admission for disease severity and patient mortality.

Procedures

Detailed clinical information for each patient was obtained by physicians using a standard questionnaire that assessed the presence of gastrointestinal symptoms, among other data. Two severity scoring systems were used at admission: (i) the Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA) and (ii) the National Early Warning Score 2 (NEWS2). Patients underwent chest computed tomography at hospital admission to investigate suspected SARS-CoV-2 pneumonia. All cases were classified into two clinical categories: severe and critical. Severe (non-critical) cases were classified for patients meeting any of the following criteria: respiratory rate greater than 30 cycles/min, oxygen saturation below 93% at rest, partial pressure of oxygen (PaO₂)/oxygen concentration (FiO₂) below 300 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), and estimated lung lesion extent (ground-glass opacity) greater than 50%. Critical cases were considered for

patients meeting any of the following criteria: manifestation of respiratory failure requiring mechanical ventilation, presence of shock, and other organ failures requiring intensive care unit (ICU) monitoring and treatment. For patients meeting the inclusion criteria, blood samples were collected before interventions or therapies that could interfere with or alter serum liver enzyme levels, always performed within the first 48 hours after admission and subsequently as needed, with the maximum value during hospitalization being evaluated.

Serum Biochemistry

Complete blood cell counts and measurements of lymphocyte and neutrophil subpopulations were performed using a MEK-7300 hematology analyzer (Nihon Kohden Tokyo Japan). Alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase, creatinine, high-sensitivity C-reactive protein (CRP), D-dimer, lactate dehydrogenase (LDH), and ferritin were measured by chemiluminescence immunoassay (MAGLUMI-2000-PLUS; Shenzhen New Industries Biomedical Engineering Co. Shenzhen China) according to the manufacturer's protocol.

Statistical Analyses

A statistical power analysis was performed to estimate the sample size. The effect size in this study was conservatively selected as $f^2 = 0.10$. With $\alpha = 0.05$ and power = 0.95, the projected sample size needed with this effect size using GPower 3.1.9.7 is approximately $N = 158$ for a linear regression analysis with two predictors. Thus, our sample size of 253 was more than adequate for the primary outcome of this study and should allow for expected attrition. Data were expressed as median - interquartile range. Mann-Whitney, chi-square, or Fisher tests were used for non-parametric variables. To assess the relative risk of mortality, we used univariate and multivariate logistic regression. We evaluated each variable as a potential biomarker using receiver operating characteristic (ROC) curves. A significance level of $p < 0.05$ was accepted as statistically significant. The GraphPad Prism v.7.00 (2016) statistical software was used to perform the statistical tests.

Results

Two hundred seventy-four adult patients consecutively admitted with COVID-19 were considered for potential inclusion in the study, and after evaluating the inclusion and exclusion

criteria, 253 were enrolled (Fig. 1). The median age was 63 years (50–74) ($p=0.235$), and 149 patients (58.9%) were male. The median hospital stay was 6 days. Regarding severity, 187 patients were classified as non-critical (73.91%), and 66 patients were classified as critical (26.09%). Fifty-nine patients (23.4%) were admitted to the ICU, of whom 42 (16.6%) died. Table 1 summarizes the sociodemographic and clinical characteristics of the patients analyzed and their correlation with mortality.

Table 1: Sociodemographic and Clinical Characteristics and their Correlation with Mortality

Variables	Total (n=253)	Non critical (n=187)	Critical (n=66)	P Value	Survivors (n=211)	Non survivors (n=42)	P Value
Age (years), median (IQR)	63 (50-74)	62 (49-74)	64 (50-75.75)	0.1842	62 (49-74)	63.5 (50.5-76.75)	0.235
Age > 60 years, n (%)	139 (54.9%)	98 (52.4%)	41 (62.1%)	0.1965	112 (53.1%)	24 (57.1%)	0.7352
Male sex, n (%)	149 (58.9%)	113 (60.4%)	36 (54.5%)	0.4673	126 (59.7%)	23 (54.8%)	0.6078
Severity (Critical), n (%)	-	-	-	-	24 (11.4%)	42 (100%)	<0.0001
Comorbidities							
Hypertension, n (%)	169 (66.8%)	120 (64.2%)	49 (74.2%)	0.1711	140 (66.4%)	29 (69%)	0.858
Diabetes mellitus, n (%)	110 (43.7%)	78 (41.7%)	32 (49.2%)	0.3121	90 (42.7%)	20 (48.8%)	0.6105
Cardiopathy, n (%)	35 (13.8%)	27 (14.4%)	8 (12.1%)	0.8359	33 (15.6%)	2 (4.8%)	0.0841
Neoplasia, n (%)	2 (0.8%)	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0.4529	1 (0.5%)	1 (2.4%)	0.305
Chronic lung disease, n (%)	11 (4.3%)	10 (5.3%)	1 (1.5%)	0.2974	10 (4.7%)	1 (2.4%)	0.6971

Table 1: Sociodemographic and Clinical Characteristics and their Correlation with Mortality (Continuation)

Complications							
Use of vasoactive drugs, n (%)	31 (12.4%)	1 (0.5%)	30 (45.5%)	<0.0001	6 (2.9%)	25 (59.5%)	<0.0001
ICU admission, n (%)	59 (23.3%)	0 (0%)	59 (89.4%)	<0.0001	24 (11.4%)	35 (83.3%)	<0.0001
Hospital mortality, n (%)	42 (16.6%)	0 (0%)	42 (63.6%)	<0.0001	-	-	-
Duration of hospitalization (days), median (IQR)	6 (4-10)	5 (4-7)	11 (7.25-17)	<0.0001	6 (4-8)	12.5 (8-17)	<0.0001
Severity scoring systems							
NEWS2 Score, median (IQR)	6 (5-7)	6 (4-7)	5 (5-7)	0.4195	6 (4.5-7)	6 (5-7)	0.3144

Label: Mann-Whitney test was performed for continuous variables (age, length of hospital stays, and scores systems) while Fisher's exact test was performed for all other variables.

Presence of Gastrointestinal Symptoms

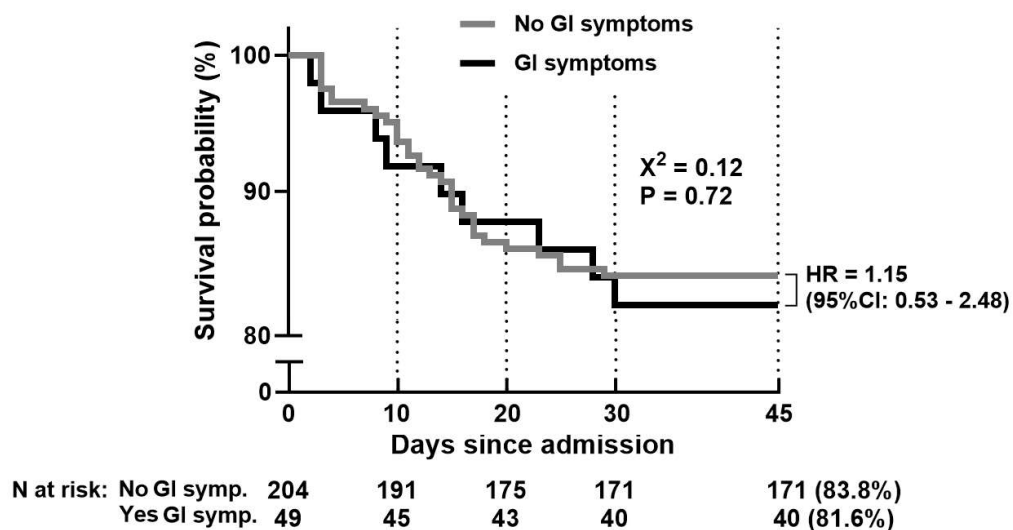
Upon admission, 49 out of 253 patients evaluated presented gastrointestinal symptoms (GI) (19.37%). The median age of patients with GI symptoms was 61 years ($p=0.878$). The group with GI symptoms had a lower proportion of male patients (38.8%) compared to the group without GI symptoms (63.7%) ($p=0.002$). The severity score NEWS2 within the first 48 hours was similar between groups with and without gastrointestinal symptoms: median of 6 (IQR: 5-7) versus 6 (IQR: 4.5-7.5), respectively ($p=0.246$).

Patients with GI symptoms had a slightly higher median hospital stay of 7 days (IQR 4-14.5), while patients without GI symptoms had a median of 6 days (IQR 4-10) ($p=0.320$). ICU

admission occurred in 10 (20.4%) of the 49 patients with gastrointestinal symptoms compared to 49 (24.2%) of the 204 patients without digestive symptoms ($p=0.707$) (Table 2).

There were no significant differences in mortality between the GI symptoms group, where 9 died (16.2%), compared to the group without gastrointestinal symptoms, which had a mortality of 33 (18.3%) ($p=0.674$). The 45-day survival did not show a significant difference between patients with gastrointestinal symptoms (81.6%, $n=49$) and without gastrointestinal symptoms (83.8%, $n=204$) ($HR=1.15$; 95% CI: 0.53-2.48; $P=0.72$). (Fig. 2).

Figure 2 Kaplan-Meier Survival Curve for COVID-19 Patients with Gastrointestinal Symptoms.



Source: Author's property

Laboratory Data

Laboratory data showed that patients with gastrointestinal symptoms exhibited slightly lower hemoglobin levels compared to the group without gastrointestinal symptoms, with values of 13.0 g/dL (12.1 – 13.7) versus 13.5 g/dL (12.4 – 14.5) showing statistical significance ($p=0.036$). The behavior of transaminases between the groups was similar. In the group with gastrointestinal manifestations, the values were 58 (38 - 90) U/L for ALT and 52 (36 - 80) U/L for AST, while in the group without gastrointestinal manifestations, the values were 62 (39 - 101) U/L for ALT and 57 (42 - 92) U/L for AST. The differences were not statistically significant with ($p=0.768$) for ALT and ($p=0.214$) for AST.

Total bilirubin levels (TB: NR 0.2 – 1.1 mg/dL) were 0.30 (0.25 - 0.55) mg/dL in the group with gastrointestinal symptoms versus 0.37 (0.29 – 0.48) mg/dL in the second group ($p=0.335$). Albumin (NR 3.5 – 5.5 g/dL) showed identical average values in both groups: 3.3 (2.9 – 3.7) g/dL versus 3.3 (2.9 – 3.6) g/dL ($p=0.682$). Similarly, INR (NR 0.8 – 1.0) was 1.0 (1.0 – 1.06) in the gastrointestinal symptoms group and 1.0 (1.0 – 1.07) in the non-gastrointestinal symptoms group ($p=0.37$).

D-dimer levels (NR <500 ng/mL) were 834 (486 - 2374) ng/mL in the group with gastrointestinal manifestations and 775 (517 - 1506) ng/mL in the group without these manifestations ($p=0.866$). LDH (NR 207 - 414 U/L) presented averages of 754 (573 - 1051) U/L in the group with gastrointestinal manifestations and 740 (550 - 1007) U/L in the group without gastrointestinal manifestations ($p=0.769$). CRP (NR <5.0 mg/dL) was 105 (41 - 171) mg/dL in the group with gastrointestinal manifestations and 93 (35 - 151) mg/dL in the group without these manifestations ($p=0.497$). H1bc levels (NR 4% - 5.6%) were 7.5 (6.7 – 9.2) for the total of patients ($n = 253$), being 7.7 (6.9 - 9.7) in the gastrointestinal symptoms group ($n = 49$) and 7.4 (6.6 – 8.9) in the non-gastrointestinal symptoms group ($n = 204$) ($p=0.272$).

Table 2: Laboratory Variables Evaluated in Patients in Relation to Gastrointestinal Symptoms (GI)

Variables (normal range)	Total (n=253)	GI Present (n=49)	GI Absent (n=204)	P value
Hemoglobin (13-18 g/dL)	13.4 (12.3 - 14.4)	13.0 (12.1 – 13.7)	13.5 (12.4 – 14.5)	0.036
INR (0.8 – 1.0)	1.0 (1.0 – 1.06)	1.0 (1.0 – 1.06)	1.0 (1.0 – 1.07)	0.37
Albumin (3.5 – 5.5 g/dL)	3.3 (2.9 – 3.6)	3.3 (2.9 – 3.7)	3.3 (2.9 – 3.6)	0.682
TB (0.2 – 1.1 mg/dL)	0.37 (0.28 – 0.49)	0.30 (0.25 - 0.55)	0.37 (0.29 – 0.48)	0.335
AST (8 - 42 U/L)	54 (38 - 80)	52 (36 - 80)	57 (42 - 92)	0.214
ALT (8 - 42 U/L)	61 (39- 98)	58 (38 - 90)	62 (39 - 101)	0.768
CRP (< 5.0 mg/dL)	95 (39 - 152)	105 (41 - 171)	93 (35 - 151)	0.497
LDH (207 - 414 U/L)	740 (551 - 1009)	754 (573 - 1051)	740 (550 - 1007)	0.769
D-dimer (<500 ng/mL)	785 (500 - 1628)	834 (486- 2374)	775 (517 - 1506)	0.866
H1bc (4% - 5.6%)	7.5 (6.7 – 9.2)	7.7 (6.9 - 9.7)	7.4 (6.6 – 8.9)	0.272

Label: Mann-Whitney Test was performed for all variables.

Liver Enzymes (LE)

Of the patients included in the study, 35.6% presented with altered liver enzymes (LE) (n=90), while 64.4% had levels within the normal range (n=163). During follow-up, elevations in LE levels were observed in 45.8% of the patients (n=116), while 54.2% continued with LE values within the reference parameters (n=137).

Patients with altered LE had a significantly lower median age of 55 years compared to patients without alterations, who had a median age of 65 years ($p = 0.0053$). The proportion of male patients with elevated LE was 67.8% (n=61), significantly higher than in patients with normal LE levels, which was 54% (n=88) ($p = 0.033$).

The analysis of admission CRP (< 5.0 mg/dL) between the groups with elevated LE and the group with normal LE showed median values of 104 (33 – 170) in the group with altered LE and 93.8 (40 – 150) in the group with normal LE, without statistically significant difference ($p = 0.683$). The CRP showed similar behavior concerning the peak elevation of the enzymes during hospitalization, with median values of 110.5 (35 – 176) in the group with LE above the reference values and 84 (40 – 149) in the group with normal LE, also without statistically significant difference ($p = 0.334$).

The evaluation of D-dimer (< 500 ng/mL) revealed median values of 765 (495 – 1987) in the group with increased LE and 797 (507 – 1521) in the group with normal LE ($p = 0.750$). During hospitalization, D-dimer measurements showed median values of 733 (500 – 1738) in the group with elevated LE and 829 (504 – 1566) in the group with normal LE, also without statistically significant difference ($p = 0.919$). The assessment of albumin levels in the admission data regarding liver enzymes revealed medians of 3.3 (3.0 – 3.6) in the group with elevated LE and 3.3 (2.9 – 3.6) in the group with normal LE ($p = 0.557$). During the intra-hospital follow-up, albumin measurements were 3.3 (3.0 – 3.7) in the group that presented LE alterations and 3.3 (2.9 – 3.6) in the group with normal LE, also without statistically significant difference ($p = 0.451$).

However, the comparative analysis of Lactate Dehydrogenase (LDH) levels showed a statistically significant difference between patients with abnormal liver enzymes (LE) and those with normal LE both at admission and throughout hospitalization. At admission, patients with

abnormal LE had average LDH levels of 834 U/L, significantly higher than patients with normal LE who had average levels of 677 U/L ($p < 0.0001$). This trend persisted throughout the hospitalization period, indicating a possible correlation between serum transaminase levels and LDH values.

Additionally, there was also a significant difference in Hemoglobin A1c (HbA1c) levels between the groups with abnormal and normal LE. At admission, the group with abnormal LE presented average HbA1c levels of 7.1% compared to 7.9% in the group with normal LE ($p = 0.007$). During hospitalization, the levels continued to be significantly lower in the group with abnormal LE (7.1%) compared to the group with normal LE (8.0%, $p = 0.014$). Based on these findings, we can infer that in the studied group, metabolic alterations do not seem to have contributed to the observed variations in liver enzymes.

The neutrophil/lymphocyte ratio (N/L), although not statistically significant at admission ($p = 0.153$), showed significant differences during hospitalization, with patients with abnormal LE presenting an average of 10.4 compared to 8.7 in the group with normal LE ($p = 0.05$).

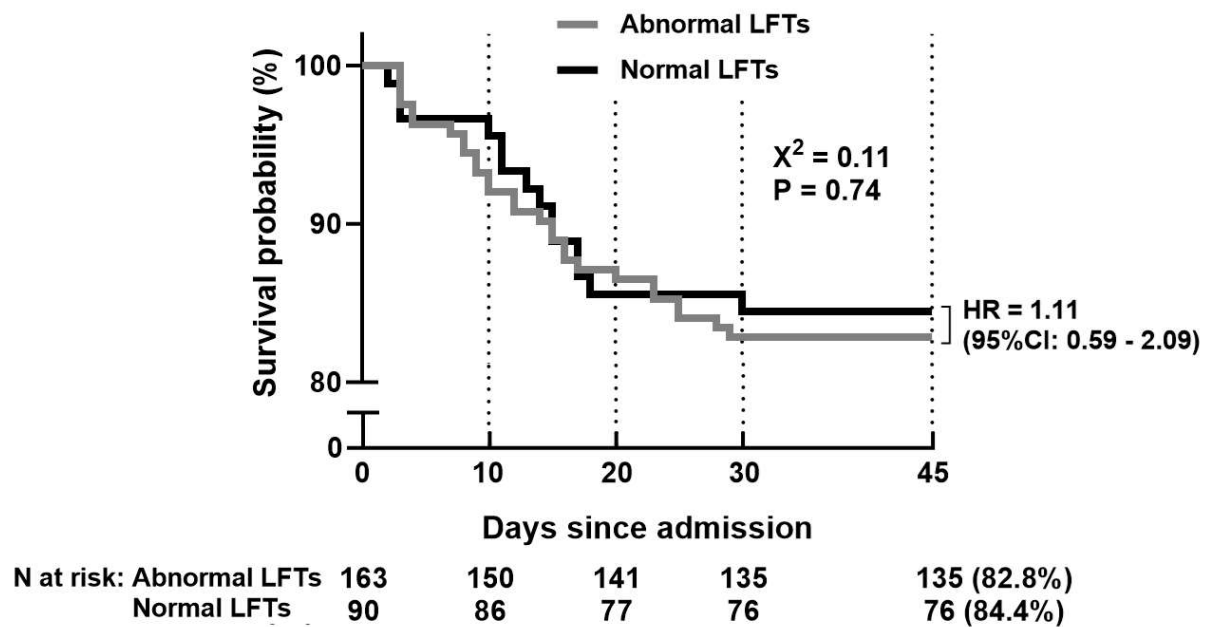
The length of hospital stay was similar in both groups, 6 (4 – 10) versus 6 (5 – 10) ($p=0.830$) at admission. However, the elevation of LE during hospitalization resulted in a longer hospital stay with a median of 7 days (IQR: 5 – 12) compared to 5 days (IQR: 4 – 8.5) in patients who did not present this finding ($p=0.0016$) (Table 3).

ICU admissions showed an incidence of 23 (25.5%) in the group that presented elevated liver enzymes versus 36 (22.1%) in the group with normal LE during the initial period ($p = 0.538$). During the intra-hospital follow-up, progression to ICU admission was 32 (27.6%) in the group that presented elevated liver enzymes versus 27 (19.7%) in the group with normal LE, also without statistically significant difference ($p = 0.179$).

The analysis of mortality data revealed an incidence of 14 (15.5%) in the group that presented elevated liver enzymes versus 28 (17.1%) in the group with normal LE ($p = 0.860$). During the intra-hospital follow-up, the death rate was 22 (18.9%) in the group with elevated LE versus 20 (14.6%) in the group with normal LE, also without statistically significant difference ($p = 0.398$). The 45-day survival probability did not show a significant difference

between patients with altered LE at admission (82.8%, n=163) and within normal values (84.4%, n=90) (HR=1.11; 95% CI: 0.59-2.09; P=0.74) (Fig. 3).

Figure 3: Kaplan-Meier Survival Curve for COVID-19 Patients with Liver Enzyme Alterations.



Source: Author's property

Table 3: Demographic, Laboratory Variables, and Clinical Characteristics Evaluated in Patients with Liver Enzyme (LE) Alterations

	LE admission			LE maximum value		
Variables	Altered LE	Normal LE	p value	Altered LE	LE normal	p value
	(n=90)	(n=163)		(n=116)	(n=137)	
Age (i), median (IQR)	55 (47 – 71)	65 (52 – 75)	0.0053	55 (47 – 70)	67 (53 – 76)	0.0003
Male gender, n (%)	61 (67.8)	88 (54)	0.033	75 (64.6)	74 (54)	0.096
Hospital stay (d), median (IQR)	6 (4 – 10)	6 (5 – 10)	0.830	7 (5 – 12)	5 (4 – 8.5)	0.0016
ICU admission, n (%)	23 (25.5)	36 (22.1)	0.538	32 (27.6)	27 (19.7)	0.179
Mortality, n (%)	14 (15.5)	28 (17.1)	0.860	22 (18.9)	20 (14.6)	0.398
Hemodialysis, n (%)	29 (32.2)	62 (38)	0.412	39 (33.6)	52 (37.9)	0.512
Use of vasoactive drugs, n (%)	12 (13.3)	19 (11.6)	0.693	19 (16.3)	12 (8.7)	0.083
NEWS2 Score, median (IQR)	6 (5 – 7)	5 (4 – 7)	0.086	6 (5 – 7)	5 (4 – 7)	0.241
CT COVID Severity Score, median (IQR)	20 (15 – 20)	20 (15 – 20)	0.672	20 (15 – 20)	20 (12.5 – 20)	0.277
IL-6 (< 3.4 pg/mL)	50 (24 – 105)	53 (20 – 95)	0.681	47 (23 – 102)	54 (20 – 95)	0.974
D-dimer (<500 ng/mL)	765 (495 – 1987)	797 (507 – 1521)	0.750	733 (500 – 1738)	829 (504 – 1566)	0.919
LDH (207 - 414 U/L)	834 (685 – 1149)	677 (504 – 917)	< 0.0001	818 (638 – 1145)	677 (492 – 905)	< 0.0001
CRP (< 5.0 mg/dL)	104 (33 – 170)	93.8 (40 – 150)	0.683	110.5 (35 – 176)	84 (40 – 149)	0.334
Neutrophils (1.9-6.7 10 ³ cells/μL)	7.7 (5.4 – 9.2)	7.3 (5.1 – 9.9)	0.911	7.8 (5.3 – 9.6)	7.1 (5.2 – 9.4)	0.672
HbA1c (4% - 5.6%)	7.1 (6.5 – 8.2)	7.9 (6.9 – 9.6)	0.007	7.1 (6.6 – 8.4)	8.0 (6.9 – 9.7)	0.014
Neutrophils/Lymphocytes ratio (1-3) (N/L)	10.5 (7.1 – 14.5)	8.8 (5.5 – 14.6)	0.153	10.4 (7.1 – 14.7)	8.7 (5.2 – 14.3)	0.05
Albumin	3.3 (3.0 – 3.6)	3.3 (2.9 – 3.6)	0.557	3.3 (3.0 – 3.7)	3.3 (2.9 – 3.6)	0.451

Discussion

The health crisis caused by the COVID-19 pandemic presented an unprecedented challenge to the global health system (11). Early identification of clinical or laboratory characteristics associated with the severity and mortality of COVID-19 is crucial for better management and the construction of clinical protocols (12). This study described the incidence of gastrointestinal (GI) symptoms and liver enzyme alterations in 253 hospitalized COVID-19 patients in a tertiary hospital as well as their correlation with disease severity during a period when immunization against SARS-CoV-2 was not yet available.

In this prospective study, we observed that 19.37% (49 of 253) of hospitalized COVID-19 patients presented gastrointestinal (GI) symptoms, a rate that aligns with previous studies in Western populations reporting incidences around 20% (13). In a meta-analysis that included 47 studies from international databases, Sultan et al. identified a prevalence of gastrointestinal symptoms in COVID-19 patients ranging from 3% to 39.6%, with lower incidence observed in studies conducted in Eastern countries (14).

We did not find significant differences in mortality (16.2% in the GI symptoms group versus 18.3% in the non-GI symptoms group, $p=0.674$) or ICU admission rates (20.4% in the GI symptoms group versus 24.2% in the non-GI symptoms group, $p=0.707$) between patients with and without GI symptoms. This contrasts with some studies that suggested a correlation between GI symptoms and worse outcomes. For example, Jin et al. (2020) in an epidemiological study that evaluated 74 patients with gastrointestinal (GI) symptoms associated with COVID-19 found a higher chance of developing severe disease and/or requiring critical care compared to those without these symptoms (22.97% vs 8.14%, $p<0.001$), even though there were no significant differences in radiological findings and inflammatory markers between the two groups, suggesting the possibility of an association between GI disorders and unfavorable outcomes in this patient group (9).

In a systematic review and meta-analysis, Cheung et al. (2020) also observed a higher prevalence of GI symptoms in individuals who presented with more severe forms of the disease, 17.1% (95% CI 6.9–36.7) versus 11.8% (95% CI 4.1–29.1). However, there is still significant heterogeneity in the studies included in this meta-analysis ($P < .001$; $I^2 = 90.9\%$ and $I^2 = 97.7\%$)

(15). Similarly, a meta-analysis that included 36 studies found that the presence of gastrointestinal symptoms was associated with an increase in disease severity (16-17).

A study by Pan et al. showed that patients with GI symptoms tend to have a more severe course of the disease, including a greater need for mechanical ventilation and ICU admission (18). Our results, like those of Wan et al., indicated that although GI symptoms are common, there was no significant correlation between the presence of these symptoms and COVID-19 mortality (19), indicating that in the studied population, GI symptoms do not significantly influence clinical outcomes in COVID-19 patients, aligning with some studies that also reported the absence of a significant correlation between GI symptoms and disease severity (45).

Liver enzyme (LE) alterations were observed in 35.6% (90 of 253) of our cohort, which is consistent with other studies reporting hepatic enzyme abnormalities in COVID-19 patients. The prevalence of liver enzyme alterations in COVID-19 patients varies between studies. Zhang et al. reported that approximately 14% to 53% of patients presented elevations in liver enzymes, mainly ALT and AST (20). Yu et al. found a prevalence of ALT elevation ranging from 16% to 28%, while AST ranged from 20% to 37%, indicating that such findings are common in COVID-19 patients (21). For example, Hajifathalian et al. (2020) reported biochemical evidence of liver injury in up to 62% of cases (22).

Zhang et al. and Cai et al. agree that there is a significant elevation of liver enzymes in COVID-19 patients, especially among severe cases. These studies suggest that elevated liver enzymes may be an indicator of the severity of SARS-CoV-2 infection. Yu et al. also observed that elevations in ALT and AST are common and frequently correlated with disease severity, reinforcing the hypothesis that liver damage is associated with COVID-19 progression (15, 22-23).

Abdulla et al. (2020) conducted a systematic review and meta-analysis of 25 studies to investigate COVID-19-induced liver injury and demonstrated that patients with COVID-19-induced liver injury had a worse prognosis, with higher ICU admission rates, mechanical ventilation needs, and mortality (24).

However, our study did not find a significant association between elevated LE and mortality rates (18.9% in the elevated LE group versus 14.6% in the normal LE group, $p=0.398$)

or ICU admission (27.6% in the elevated LE group versus 19.7% in the normal LE group, $p=0.179$), diverging from findings of other researchers who identified elevated liver enzymes as independent predictors of severe disease and increased mortality. According to Lei et al., this suggests that although liver enzyme elevation is observed, there is no direct correlation with mortality, indicating that other comorbidities and factors may influence these levels (25). Wan et al. also reported the absence of a significant correlation between elevated liver enzymes and disease severity, suggesting the need for further studies to clarify these relationships (26). Singh et al. (2024), in a literature review that included 57 studies investigating the prevalence and mechanisms of liver injury in COVID-19 patients, found that these elevations can occur due to various mechanisms, including direct injury by the virus and the effects of medications used in treatment, warning about the lack of reliability as markers of infection severity (10).

Elevated liver enzymes measured at admission did not impact hospital stay duration, being similar in both groups: 6 (4 – 10) versus 6 (5 – 10) days ($p=0.830$). However, the elevation of liver enzymes during hospitalization resulted in a longer hospital stay, with a median of 7 days (IQR: 5 – 12) compared to 5 days (IQR: 4 – 8.5) in patients who did not present this finding ($p=0.0016$). This result is similar to that found by Fan et al. (27). Although Lv et al. questioned some conclusions of this study, attributing them to its retrospective design (28).

In a review of 43 retrospective studies conducted in 2020, Silva et al. evaluated aspects related to liver injury and concluded that serum levels of liver enzymes are slightly elevated during SARS-CoV-2 infection. Most of the time, they are below twice the upper limit of normality; however, they observed that serum levels seem to increase with disease progression (8). In 2021, another systematic review and meta-analysis of 14 studies combining data from 2,871 patients reached a similar conclusion (29). Both reviews reinforced the need for prospective studies to define the clinical relevance of liver injury in COVID-19.

Our work demonstrated that Hemoglobin A1c (HbA1c) levels were better controlled in the group with abnormal liver enzymes (LE). During hospitalization, these levels continued to be significantly lower compared to the group with normal LE. This differs from a cohort study conducted in the United States with 2,006 patients that concluded that 20-30% of hospitalized COVID-19 patients had diabetes and a significant portion of these patients also had elevated liver enzymes such as ALT and AST (30). Although these results contradict previous studies in

different populations, we can infer that in the studied group, prior metabolic factors related to glycemic metabolism do not seem to have contributed to the observed variations in liver enzymes.

The correlation between elevated liver enzymes (LE) and Lactate Dehydrogenase (LDH) levels in COVID-19 patients demonstrated a significant correlation between both. In the analyzed data, patients with abnormal LE had average LDH levels of 834 U/L, while those with normal LE exhibited an average of 677 U/L at hospital admission ($p < 0.0001$). This statistically significant difference persisted throughout the hospitalization period, in agreement with previously published meta-analyses (31). However, it was not possible to demonstrate a statistically significant association with mortality and unfavorable outcomes.

Differences found in the study groups mentioned, relative to gastrointestinal symptoms, liver enzyme elevation, and disease severity, may not have been found in this study due to sample size, which can be considered a limitation. On the other hand, one of the advantages was the prospective design of this work, which allowed regular patient follow-up with a standardized questionnaire, enabling the identification of different variables with greater accuracy compared to retrospective studies or using secondary database information.

Conclusion

The presence of gastrointestinal symptoms (GI) did not show a correlation with disease severity or mortality in hospitalized patients with SARS-CoV-2. Patients with elevated liver enzymes during hospital stay (LE) had a significantly longer hospitalization period. However, the elevation of LE was not associated with significant differences in more severe forms of the disease or mortality. This study contributes to understanding the relationship between gastrointestinal symptoms, liver enzyme elevations, and clinical outcomes in COVID-19 patients. Future studies with larger samples and prospective designs are needed to deepen these findings and assist in a greater understanding of the various clinical characteristics of the disease.

Data Sharing Statement

All data generated or analyzed during this study are included in the published article.

Ethical Approval and Consent to Participate

Written informed consent for publication was obtained from the patients prior to data collection. Patients also provided written consent for the inclusion of personal and clinical details in this study. The study was approved by the Human Research Ethics Committee of the João Pessoa University Center (CAAE: 50361021.8.0000.5176).

Consent for Publication

Patients provided written informed consent for the inclusion of personal and clinical details in this study.

Author Contributions

All authors made a significant contribution to the work reported, whether in the conception, study design, execution, data acquisition, analysis, and interpretation, or in all these areas. They participated in drafting, revising, or critically reviewing the article; gave final approval of the version to be published; agreed on the journal to which the article has been submitted; and agreed to be accountable for all aspects of the work.

Funding Source

This study was self-funded.

Conflicts of Interest

The authors report no other conflicts of interest in this work.

References

1. WHO. (2024). *Tracking SARS-CoV-2 variants*. <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
2. Marinho, F., Torrens, A., Teixeira, R., França, E., Nogales, A. M., Xavier, D., & Fujiwara, T. (2020). *Excess Mortality in Brazil: Detailed Description of Trends in Mortality During the COVID-19 Pandemic*. <https://www.vitalstrategies.org/resources/excess-mortality-in-brazil-a-detailed-description-of-trends-in-mortality-during-the-covid-19-pandemic/>
3. Ministério da Saude do Brasil. (2024). *Brazilian National Guidelines for SARS-CoV-2 Infection*. <https://www.saude.gov.br>
4. Zeng, F., Huang, Y., Guo, Y., Yin, M., Chen, X., Xiao, L., & Deng, G. (2020). Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 96, 467–474. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.055>
5. Goyal, P., Choi, J. J., Pinheiro, L. C., Schenck, E. J., Chen, R., Jabri, A., Satlin, M. J., Campion, T. R., Nahid, M., Ringel, J. B., Hoffman, K. L., Alshak, M. N., Li, H. A., Wehmeyer, G. T., Rajan, M., Reshetnyak, E., Hupert, N., Horn, E. M., Martinez, F. J., Safford, M. M. (2020). Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *New England Journal of Medicine*, 382(24), 2372–2374. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
6. Rokkas, T. (2020). Gastrointestinal involvement in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Gastroenterology*, 33(4), 355–365. <https://doi.org/10.20524/aog.2020.0506>
7. Pizuorno, A., Fierro, N. A., Copado-Villagrana, E. D., Herrera-Solís, M. E., Oskrochi, G., Brim, H., & Ashktorab, H. (2021). COVID-19 and gastrointestinal symptoms in Mexico, a systematic review: does location matter? *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 555. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06252-y>
8. Silva, F. A. F. da, Brito, B. B. de, Santos, M. L. C., Marques, H. S., Silva Júnior, R. T. da, Carvalho, L. S. de, Vieira, E. S., Oliveira, M. V., & Melo, F. F. de. (2020). COVID-19 gastrointestinal manifestations: a systematic review. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 53. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0714-2020>
9. Jin, X., Lian, J.-S., Hu, J.-H., Gao, J., Zheng, L., Zhang, Y.-M., Hao, S.-R., Jia, H.-Y., Cai, H., Zhang, X.-L., Yu, G.-D., Xu, K.-J., Wang, X.-Y., Gu, J.-Q., Zhang, S.-Y., Ye, C.-Y., Jin, C.-L., Lu, Y.-F., Yu, X., ... Yang, Y. (2020). Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*, 69(6), 1002–1009. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>
10. Singh, L., Kumar, A., Rai, M., Basnet, B., Rai, N., Khanal, P., Lai, K.-S., Cheng, W.-H., Asaad, A. M., & Ansari, S. (2024). Spectrum of COVID-19 induced liver injury: A review report. *World Journal of Hepatology*, 16(4), 517–536. <https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i4.517>

11. Shammi, M., Bodrud-Doza, Md., Towfiqul Islam, A. R. Md., & Rahman, Md. M. (2020). COVID-19 pandemic, socioeconomic crisis and human stress in resource-limited settings: A case from Bangladesh. *Heliyon*, 6(5), e04063. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04063>
12. Alhalaseh, Y. N., Elshabrawy, H. A., Erashdi, M., Shahait, M., Abu-Humdan, A. M., & Al-Hussaini, M. (2021). Allocation of the “Already” Limited Medical Resources Amid the COVID-19 Pandemic, an Iterative Ethical Encounter Including Suggested Solutions From a Real Life Encounter. *Frontiers in Medicine*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.616277>
13. Parasa, S., Desai, M., Thoguluva Chandrasekar, V., Patel, H. K., Kennedy, K. F., Roesch, T., Spadaccini, M., Colombo, M., Gabbiadini, R., Artifon, E. L. A., Repici, A., & Sharma, P. (2020). Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open*, 3(6), e2011335. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.11335>
14. Sultan, S., Altayar, O., Siddique, S. M., Davitkov, P., Feuerstein, J. D., Lim, J. K., Falck-Ytter, Y., & El-Serag, H. B. (2020). AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19. *Gastroenterology*, 159(1), 320-334.e27. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.001>
15. Cheung, K. S., Hung, I. F. N., Chan, P. P. Y., Lung, K. C., Tso, E., Liu, R., Ng, Y. Y., Chu, M. Y., Chung, T. W. H., Tam, A. R., Yip, C. C. Y., Leung, K.-H., Fung, A. Y.-F., Zhang, R. R., Lin, Y., Cheng, H. M., Zhang, A. J. X., To, K. K. W., Chan, K.-H., ... Leung, W. K. (2020). Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 159(1), 81–95. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>
16. Hayashi, Y., Wagatsuma, K., Nojima, M., Yamakawa, T., Ichimiya, T., Yokoyama, Y., Kazama, T., Hirayama, D., & Nakase, H. (2021). The characteristics of gastrointestinal symptoms in patients with severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology*, 56(5), 409–420. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01778-z>
17. Ghoshal, U. C., Ghoshal, U., Mathur, A., Singh, R. K., Nath, A., Garg, A., Singh, D., Singh, S., Singh, J., Pandey, A., Rai, S., Vasanth, S., & Dhiman, R. K. (2020). The Spectrum of Gastrointestinal Symptoms in Patients With Coronavirus Disease-19: Predictors, Relationship With Disease Severity, and Outcome. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 11(12), e00259. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000259>
18. Pan, L., Mu, M., Yang, P., Sun, Y., Wang, R., Yan, J., Li, P., Hu, B., Wang, J., Hu, C., Jin, Y., Niu, X., Ping, R., Du, Y., Li, T., Xu, G., Hu, Q., & Tu, L. (2020). Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *American Journal of Gastroenterology*, 115(5), 766–773. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>
19. Wan, Y., Li, J., Shen, L., Zou, Y., Hou, L., Zhu, L., Faden, H. S., Tang, Z., Shi, M., Jiao, N., Li, Y., Cheng, S., Huang, Y., Wu, D., Xu, Z., Pan, L., Zhu, J., Yan, G., Zhu, R., & Lan, P. (2020). Enteric involvement in hospitalised patients with COVID-19 outside Wuhan. *The*

Lancet Gastroenterology & Hepatology, 5(6), 534–535. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30118-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30118-7)

20. Zhang, Y., Zheng, L., Liu, L., Zhao, M., Xiao, J., & Zhao, Q. (2020). Liver impairment in COVID-19 patients: A retrospective analysis of 115 cases from a single centre in Wuhan city, China. *Liver International*, 40(9), 2095–2103. <https://doi.org/10.1111/liv.14455>

21. Yu, D., Du, Q., Yan, S., Guo, X.-G., He, Y., Zhu, G., Zhao, K., & Ouyang, S. (2021). Liver injury in COVID-19: clinical features and treatment management. *Virology Journal*, 18(1), 121. <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01593-1>

22. Hajifathalian, K., Mahadev, S., Schwartz, R. E., Shah, S., Sampath, K., Schnoll-Sussman, F., Jr, R. S. B., Carr-Locke, D., Cohen, D. E., & Sharaiha, R. Z. (2020). SARS-COV-2 infection (coronavirus disease 2019) for the gastrointestinal consultant. *World Journal of Gastroenterology*, 26(14), 1546–1553. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i14.1546>

23. Cai, Q., Huang, D., Yu, H., Zhu, Z., Xia, Z., Su, Y., Li, Z., Zhou, G., Gou, J., Qu, J., Sun, Y., Liu, Y., He, Q., Chen, J., Liu, L., & Xu, L. (2020). COVID-19: Abnormal liver function tests. *Journal of Hepatology*, 73(3), 566–574. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>

24. Abdulla, S., Hussain, A., Azim, D., Abdullah, E. H., Elawamy, H., Nasim, S., Kumar, S., & Naveed, H. (2020). COVID-19-Induced Hepatic Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*, 12(10), e10923. <https://doi.org/10.7759/cureus.10923>

25. Lei, P., Zhang, L., Han, P., Zheng, C., Tong, Q., Shang, H., Yang, F., Hu, Y., Li, X., & Song, Y. (2020). Liver injury in patients with COVID-19: clinical profiles, CT findings, the correlation of the severity with liver injury. *Hepatology International*, 14(5), 733–742. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10087-1>

26. Wan, J., Wang, X., Su, S., Zhang, Y., Jin, Y., Shi, Y., Wu, K., & Liang, J. (2020). Digestive symptoms and liver injury in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review with meta-analysis. *JGH Open*, 4(6), 1047–1058. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12428>

27. Fan, Z., Chen, L., Li, J., Cheng, X., Yang, J., Tian, C., Zhang, Y., Huang, S., Liu, Z., & Cheng, J. (2020). Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 18(7), 1561–1566. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>

28. Lv, X.-H., Yang, J.-L., & Deng, K. (2020). The Topic of COVID-19–Related Liver Injury Needs More Rigorous Research. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(12), 2848. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.073>

29. Labenz, C., Toenges, G., Wörns, M.-A., Sprinzl, M. F., Galle, P. R., & Schattenberg, J. M. (2021). Liver injury in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 33(9), 1194–1200. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001827>

30. Palaiodimos, L., Kokkinidis, D. G., Li, W., Karamanis, D., Ognibene, J., Arora, S., Southern, W. N., & Mantzoros, C. S. (2020). Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*, *108*, 154262. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154262>
31. Mumtaz, A., Rehman, E., Rahaman, M. A., & Rehman, S. (2022). Inflammatory biomarkers and cardiac injury in COVID-19 patients. *Frontiers in Public Health*, *10*, 1024535. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1024535>

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Gostaríamos de convidar você a participar como voluntário (a) da pesquisa **AVALIAÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS RELACIONADAS AO SISTEMA GASTROINTESTINAL E PROGNÓSTICO EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19**. O motivo que nos leva a realizar esta Estimar a prevalência de sintomatologias relacionadas ao sistema gastrointestinal em pacientes admitidos com diagnóstico de Covid-19, em hospitais de referência da região metropolitana de João Pessoa Caso você concorde em participar, vamos fazer as seguintes atividades com você, aplicar questionários, avaliar resultados de exames que você rotineiramente se submeteria, acessar dados do seu prontuário clínico, e propor coletas de exames de sangue que também seriam solicitados no seu acompanhamento usual. Esta pesquisa apresenta alguns riscos, que são: Poderá haver risco de constrangimento pelo teor dos questionamentos, presentes em alguns formulários. Risco de desconforto devido a tempo que poderá ser levado para questionamentos e cadastramentos feito pelos pesquisadores. Possível quebra inadvertida do sigilo durante manipulação de dados. Mas, para diminuir a chance desses riscos acontecerem, seguiremos todos os protocolos éticos dispostos na legislação; agilizaremos de forma a poupar seu tempo para responder questionários aplicados; utilizaremos protocolos de pesquisas seguros que diminuirão consideravelmente o risco de quebra de sigilo médico-paciente; disporemos de profissionais treinados para realizar questionamentos considerados delicados por você e Se você precisar de algum tratamento, orientação, encaminhamento etc, por se sentir prejudicado por causa da pesquisa, ou sofrer algum dano decorrente da mesma, o pesquisador se responsabiliza por prestar assistência integral, imediata e gratuita. A pesquisa pode ajudar

contribuir para o meio acadêmico proporcionando a avaliação da situação atual da pandemia atual ajudando a entender essa nova patologia estudada.

Para participar deste estudo você não vai ter nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, se você tiver algum dano por causadas atividades que fizermos com você nesta pesquisa, você tem direito a indenização. Você terá todas as informações que quiser sobre esta pesquisa e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Mesmo que você queira participar agora, você pode voltar atrás ou parar de participar a qualquer momento. A sua participação é voluntária e o fato de não querer participar não vai trazer qualquer penalidade ou mudança na forma em que você é atendido (a). O pesquisador não vai divulgar seu nome. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável e a outra será fornecida a você. Os dados coletados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos. Decorrido este tempo, o pesquisador avaliará os documentos para a sua destinação final, de acordo com a legislação vigente. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos. Declaro que concordo em participar da pesquisa e que me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

João Pessoa _____ de _____ de 20__ .

Assinatura do Participante

Assinatura do (a) Pesquisador (a)

APÊNDICE C – DADOS DE CADASTRO DO PESQUISADOR

CADASTRO DO PESQUISADOR

DADOS

- Nome do Pesquisador Responsável:
- Endereço:
- Faculdade/Departamento/Instituto:
- CEP:
- Fone:
- E-mail:

**APÊNDICE D – QUESTIONÁRIO CLÍNICO E ANTROPOMÉTRICO DE
PACIENTES COM COVID-19 ADMISSIONAL EM HOSPITAIS DE REFERÊNCIA
DA REGIÃO METROPOLITANA DE JOÃO PESSOA**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

TELEFONES: _____

DADOS PESSOAIS

Data da Avaliação: _____

Avaliador: _____

Data de admissão: _____; Prontuário: _____; Boletim: _____

Nome: _____

Sexo: _____ Idade: _____ Data de nascimento: _____

Etnia: _____

Endereço: _____

Nível de escolaridade (anos): _____ Nível de instrução: ☐analfabeto ☐1 grau completo ☐1 grau incompleto ☐2 grau completo ☐2 grau incompleto ☐superior completo ☐ superior incompleto.

Estado civil: ☐casado ☐solteiro ☐divorciado ☐viúvo, _____

Profissão: _____

Motivo da admissão: _____

Comorbidades: () Diabetes Mellitus -Tipo: ; () Hipertensão Arterial; () Cardiopatia;

() DPOC; () Asma; () Dislipidemia; () Tireoidopatia _____;

() Câncer _____

() Doença do Sistema Digestório – Quais: _____; () Obesidade

Outras: _____

Tabagismo () SIM () NÃO Quantidade: _____ Tempo: _____

Etilismo () SIM () NÃO Quantidade: _____ Tempo: _____

Quedas no último ano= ☐sim ☐ não, (se sim, ☐ uma ☐ duas ou ☐ mais de duas)

Atividade Física: () SIM () NÃO Qual: _____

Frequência: _____

USO DE FÁRMACOS (Medicamentos):

Nome científico	Posologia (Dose diária) e horário que faz uso	Há quanto tempo faz uso?

SINTOMAS INICIAIS

Início dos sintomas _____;

() Febre ($>37,8^{\circ}\text{C}$); () Tosse; () Dispneia; () Mialgia; () Fadiga; () Cefaleia; () Adinamia; () Odinofagia; () Anosmia; () Ageusia; () Tontura; () Lipotímia; () Diarreia; () Dor abdominal; () Náuseas/Vômitos; () Dor ou secreção ocular.

Outros sintomas: _____

AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA

Peso corporal (kg): _____, Altura (metros): _____ IMC: _____

Circunferência do quadril: _____ Abdômen: _____ Panturrilha: _____ Braço: _____

Valores da força de preensão palmar: 1- ____, 2- ____, 3- ____, M- _____;

Sat de O₂ na admissão _____ Escore News 2 na admissão _____

Escala de Glasgow _____ Escore q-SOFA na admissão: _____

SINAIS VITAIS – ADMISSÃO

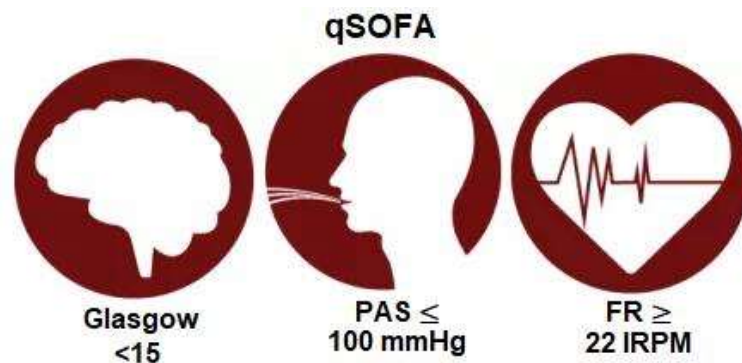
FC: _____

FR: _____

PAS: _____

PAD: _____

APÊNDICE E – ESCALAS DE GRAVIDADE USADAS DURANTE A PESQUISA



National Early Warning Score (NEWS)*

Parâmetros Fisiológicos	3	2	1	0	1	2	3
Frequência Respiratória	≤ 8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥ 25
Saturação de Oxigênio	≤ 91	92 - 93	94 - 95	≥ 96			
Uso de O ₂ suplementar		Sim		Não			
Temperatura	≤ 35.0		35.1 - 36.0	36.1 - 38.0	38.1 - 39.0	≥ 39.1	
Pressão Arterial Sistólica	≤ 90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥ 220
Frequência Cardíaca	≤ 40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥ 131
Nível de Consciência				A			V, P, or U

A - alerta V - resposta ao estímulo verbal P - resposta ao estímulo doloroso U - inconsciente

APÊNDICE F – QUESTIONÁRIOS DE INFORMAÇÕES CLÍNICO-LABORATORIAIS (REFERENTE À AVALIAÇÃO DESDE A ADMISSÃO OU PRIMEIRO ATENDIMENTO HOSPITALAR ATÉ A ALTA):

	Data	Valor
Creatinina sérica mais elevada		
Uréia sérica mais elevada		
Presença de alteração hidroeletrolítica		
Temperatura corporal mais elevada		
Frequência respiratória mais elevada		
Pressão arterial sistólica mais elevada		
Pressão arterial sistólica mais reduzida		
Troponina sérica mais elevada		
Transaminases séricas mais elevadas		
Menor contagem de plaquetas		
Maior contagem de leucócitos		
Menor contagem de leucócitos		
Valor inicial de hemoglobina glicada		
Maior valor de bilirrubina		

Maior relação PaO ₂ /FIO ₂		
Menor relação PaO ₂ /FIO ₂ (na enfermaria)		
Menor relação PaO ₂ /FIO ₂ (na UTI)		
Maior valor de CK		
Maior valor de D-dímero		
Maior valor de PCR		

Resultados de sorologia e culturas (hemocultura, cultura de secreção _____)

Influenza A e B, Vírus sincicial respiratório _____

APÊNDICE G – FORMULÁRIO DE CONTROLE DE PROCEDIMENTOS E INTERVENÇÕES NECESSÁRIAS DURANTE INTERNAÇÃO:

Procedimentos	Data	Sim/não	Especificações
Insulinoterapia			
Cânula nasal de oxigênio			
CPAP			
Ventilação mecânica invasiva			
Acesso venoso central			
Bloqueio neuromuscular			
Broncodilatadores inalatórios			
Vasopressores			
Transfusões			
Antihipertensivos			
Anticoagulantes			
Hidroxicloroquina ou cloroquina			
Azitromicina			
Claritromicina			

Corticoides			
Antivirais			
Outros			
Outros			

UTI	Data	Sim/não	Especificações
Admissão			
Choque			
Relação PaO ₂ /FIO ₂			
Maior FIO ₂ na UTI			
Escore NEWS na admissão			
Escore q-SOFA na admissão			
Outros			

APÊNDICE H – FORMULÁRIO DE CONTROLE DE GASOMETRIAS E EXAMES DE ACOMPANHAMENTO LABORATORIAL LONGITUDINAL

EXAMES Data: ____/____/____

Gasometria Arterial	Entrada Data / /	Gasometria na admissão da UTI Data / /	Saída Data / /
pH			
pO2			
PCO2			
BIC			
BE			
SaO2			
FiO2			
PaO2/FiO2			

EXAMES DE ACOMPANHAMENTO

Exames	Data / /	Data / /	Data / /	Data / /
D- Dímero				
PCR				
Ferritina				
DHL				
Leucócitos				
Creatinina				

Troponina				
Mioglobina				

EXAMES Data Interna: ____/____/____ Data Externa: ____/____/____

Exame	Valor	Exame	Valor	Exame	Valor
TSH		Albumina		Colesterol total	
T4 livre		Hg glicada		LDL	
T3 livre		Glicose		HDL	
T3 reverso		TGO		Triglicerídeos	
anti-TPO		TGP		Hemoglobina	
Tireoglobulina		Gama-GT		HCT	
Leptina		BT		VCM	
D- Dímero		BD		Leucócitos	
PCR		BI		Plaquetas	
Ferritina		TP		Anti-HIV	
Pro-calcitonina		INR		Anti-HCV	
Troponina		Ureia		Anti-HBs	
Interleucina 6		Creatinina		Interleucina 4	
DHL		Ácido Úrico		Interleucina 10	
25-OH-vitamina D		Sódio		Interleucina 13	
PTH		Potássio		Interleucina 17	
Magnésio		Fosforo		TNF-alfa	
Calcio		Lactato		IFN-gama	

Iodúria		CK total		BNP	
BCG		CKMB		AST	
ALT		FA/GGT		BT	

Outros: _____

ETAPAS:

1. Assinar o termo de consentimento
2. Realizar Questionário (epidemiológico)
3. Realizar medidas antropométricas
4. Solicitar exames de sangue e urina
5. Realizar após a alta do paciente (4- 8 semanas) o teste tuberculínico e a avaliação da força muscular com o dinamômetro.

Assinatura: _____

Data: _____

APÊNDICE I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE COVID-19

Pesquisador: THIAGO HENRIQUE FERNANDES DE CARVALHO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 50361021.8.0000.5176

Instituição Proponente: Centro Universitário de João Pessoa - UNIPÊ/PB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.918.624

Apresentação do Projeto:

O projeto tem o objetivo de analisar a correlação entre alterações de marcadores laboratoriais relacionados ao sistema digestório e desfecho de gravidade em pacientes admitidos com diagnóstico de Covid-19. Será realizado estudo observacional, transversal, documental, descritivo e quantitativo entre os prontuários de pacientes admitidos nas enfermarias e unidades de terapia intensiva, de hospital de referência em Covid-19 da região metropolitana de João Pessoa. O estudo será realizado no Hospital Metropolitano Dom José Maria Pires (Hospital de Campanha Solidário) – Santa Rita/PB. Período do estudo agosto de 2021 a 30 de novembro de 2021. A população do estudo será composta por prontuários de pacientes adultos, maiores de 18 anos, com diagnóstico de Covid-19, firmado pelo método RT-PCR coletado por meio de swab nasofaríngeo de acordo com protocolos vigentes, admitidos em enfermarias e unidades de terapia intensiva, do hospital mencionado.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS

Objetivo geral

Analisar a correlação entre alterações de marcadores laboratoriais relacionados ao sistema

Endereço: Campus Universitário BR 230 Km 22, Reitoria, sala 401.

Bairro: Água Fria

CEP: 58.053-000

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)2106-9266

E-mail: cep@unipe.edu.br



Continuação do Parecer: 4.918.624

digestório e desfecho de gravidade em pacientes admitidos com diagnóstico de Covid-19.

Objetivos específicos

Caracterizar a população estudada de acordo com seu perfil sócio demográfico;
 Descrever os diferentes desfechos clínicos apresentados pelos pacientes infectados pelo Sars-CoV-2 com alterações laboratoriais e sintomatologia relacionadas ao sistema digestório;
 Correlacionar as alterações de bioquímica hepática com a evolução clínica da população estudada.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos da pesquisa estão relacionados a possíveis danos ao prontuário dos pacientes, bem como quebra do sigilo e do anonimato dos pacientes cujos prontuários estão envolvidos na pesquisa. No entanto, os pesquisadores se comprometem a atentar-se para o compromisso ético acerca da manutenção do sigilo e dos dados envolvidos na pesquisa, armazenando-os de forma segura; é de compromisso ainda dos pesquisadores arcar com qualquer possível dano que ainda assim possa ocorrer durante a execução da pesquisa.

Benefícios:

Quanto aos benefícios, estes estão relacionados ao conhecimento de marcadores que possam acrescentar informações acerca do prognóstico e desfecho de pacientes internados com Covid-19.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto se apresenta bem estruturado e coerente em relação à ética na pesquisa envolvendo seres humanos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O projeto de pesquisa apresenta Folha de Rosto, Termo de Compromisso do Pesquisador Responsável, Termo de Anuência, Modelo do TCLE e Instrumento de coleta dos dados adequados ao estudo proposto e de acordo com a Resolução 466/12 do CNS/MS.

Endereço: Campus Universitário BR 230 Km 22, Reitoria, sala 401.
Bairro: Água Fria **CEP:** 58.053-000
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)2106-9266 **E-mail:** cep@unipe.edu.br



Continuação do Parecer: 4.918.624

Recomendações:

RECOMENDA-SE INCLUIR A ETAPA DO ENVIO DO RELATÓRIO FINAL AO CEP NO CRONOGRAMA.

Recomendamos que toda e qualquer alteração seja informada ao devido CEP, sob pena de não aprovação final, bem como a assinatura de todas as vias do TCLE nos termos da Resolução 466/12 item IV.5, alínea d. Ressaltamos que o item V.3 expressa que o pesquisador responsável, ao perceber qualquer risco ou dano significativo ao participante da pesquisa, previstos ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, deve comunicar o fato, imediatamente, ao sistema CEP/CONEP, e avaliar em caráter emergencial a necessidade de adequar ou suspender o estudo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O presente projeto encontra-se devidamente instruído conforme o que preconiza a Resolução nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde - Ministério da Saúde, não apresentando quaisquer pendências ou inadequações. Desse modo somos favoráveis à APROVAÇÃO do mesmo, salvo melhor juízo.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer é para fins de execução da referida pesquisa, ficando o pesquisador responsável obrigado a enviar ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) o RELATÓRIO FINAL da mesma, nos termos das atribuições conferidas ao CEP pela Resolução Nº 466/12 do CNS/MS.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1791715.pdf	02/08/2021 14:51:09		Aceito
Outros	Termocompromissopesquisador.docx	02/08/2021 14:49:50	THIAGO HENRIQUE FERNANDES DE CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	SolitacaoDelsencaotCLECORRIGIDO.docx	02/08/2021 14:48:41	THIAGO HENRIQUE FERNANDES DE CARVALHO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoTCCDetalhado.docx	02/08/2021 14:47:32	THIAGO HENRIQUE FERNANDES DE CARVALHO	Aceito
Outros	Carta_Anuencia_MaryanaCavalcanti_Asinada2.pdf	02/08/2021 14:21:42	THIAGO HENRIQUE FERNANDES DE CARVALHO	Aceito

Endereço: Campus Universitário BR 230 Km 22, Reitoria, sala 401.

Bairro: Água Fria

CEP: 58.053-000

UF: PB

Município: JOAO PESSOA

Telefone: (83)2106-9266

E-mail: cep@unipe.edu.br



Continuação do Parecer: 4.918,624

Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	13/07/2021 09:12:42	THIAGO HENRIQUE FERNANDES DE CARVALHO	Aceito
Outros	InstrumentodeColetadeDados.docx	11/07/2021 19:05:35	THIAGO HENRIQUE FERNANDES DE CARVALHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JOAO PESSOA, 19 de Agosto de 2021

Assinado por:
Natália Herculano Paz
(Coordenador(a))

Endereço: Campus Universitário BR 230 Km 22, Reitoria, sala 401.
Bairro: Água Fria **CEP:** 58.053-000
UF: PB **Município:** JOAO PESSOA
Telefone: (83)2106-9266 **E-mail:** cep@unipe.edu.br

APÊNDICE J – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

Journal of Clinical Gastroenterology

Evaluation of Clinical and Laboratory Manifestations Related to the Gastrointestinal System and Prognosis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Prospective Study

Authors

--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	Evaluation of Clinical and Laboratory Manifestations Related to the Gastrointestinal System and Prognosis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Prospective Study Authors
Article Type:	Original Article (Clinical Research)
Keywords:	COVID-19; gastrointestinal symptoms; liver enzymes; Prognosis
Corresponding Author:	Thiago Henrique Fernandes de Carvalho, MD Universidade Federal de Pernambuco Recife, PE BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal de Pernambuco
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Thiago Henrique Fernandes de Carvalho, MD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Thiago Henrique Fernandes de Carvalho, MD Fabyan Beltrão Esberard Carlos Alexandre Antunes de Brito Maryana Cavalcanti Holanda Matheus Venâncio de Paiva Daniele Carvalhal de Almeida Beltrão Giulia Carvalhal
Order of Authors Secondary Information:	
Manuscript Region of Origin:	BRAZIL
Abstract:	Goals To describe the incidence of gastrointestinal symptoms and liver enzyme alterations in hospitalized COVID-19 patients and their correlation with disease severity. Background The prognostic implications of gastrointestinal symptoms and liver enzyme alterations in COVID-19 patients have shown significant variability among studies, possibly due to methodological differences. Study A prospective cohort of 253 consecutive patients with SARS-CoV-2 was conducted in a tertiary hospital. Patients were evaluated based on the presence of gastrointestinal symptoms, elevated liver enzymes, and clinical outcomes. Results

	Of the sample, 49 (19.37%) presented with gastrointestinal symptoms. Intensive care unit (ICU) admission occurred in 20.4% of patients with symptoms versus 24.2% without gastrointestinal symptoms ($p=0.707$). Mortality was 16.2% in the symptomatic group and 18.3% in the group without gastrointestinal symptoms ($p=0.674$). Thirty-day survival also showed no significant difference ($\chi^2=0.12$; $p=0.72$). Ninety individuals (35.6%) had elevated liver enzymes (EH), while 163 (64.4%) maintained normal levels. EH elevation after admission was associated with a longer hospital stay (7 days vs. 5 days, $p=0.0016$). There were no significant differences in ICU admission (27.6% vs. 19.7%, $p=0.179$) and mortality between the groups (18.9% vs. 14.6%, $p=0.398$). Conclusions The presence of gastrointestinal symptoms and elevated liver enzymes did not show a correlation with mortality. However, enzyme elevation during hospitalization was associated with a significantly longer hospital stay.
--	---