



UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA - UFDPar
COORDENAÇÃO DO CURSO DE BIOMEDICINA

BEATRIZ DE CARVALHO OLIVEIRA

**IMPACTOS NO TRATO GASTROINTESTINAL DO USO DA
CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA, IVERMECTINA E/OU AZITROMICINA EM
PACIENTES COM COVID-19**

Parnaíba-PI

2023

BEATRIZ DE CARVALHO OLIVEIRA

**IMPACTOS NO TRATO GASTROINTESTINAL DO USO DA
CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA, IVERMECTINA E/OU AZITROMICINA EM
PACIENTES COM COVID-19**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
à Coordenação do Curso de Biomedicina da
Universidade Federal do Delta do Parnaíba -
UFDPAr, como pré-requisito para obtenção
do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Jand Venes Rolim
Medeiros

Parnaíba-PI

2023

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba
Biblioteca Central Prof. Cândido Athayde
Serviço de Processamento Técnico

O48p Oliveira, Beatriz de Carvalho
Impactos no trato gastrointestinal do uso da
cloroquina/hidroxicloroquina, ivermectina e/ou azitromicina em pacientes
com Covid-19 [recurso eletrônico] Beatriz de Carvalho Oliveira. – 2023.

1 Arquivo em PDF.

TCC (Bacharelado em Biomedicina) – Universidade Federal do Delta
do Parnaíba, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Jand Venes Rolim Medeiros

1. Gastroenterologia. 2. COVID – 19. 3. Diarreia. 4. Terapia
Medicamentosa. I. Título.

CDD: 616.307

BEATRIZ DE CARVALHO OLIVEIRA

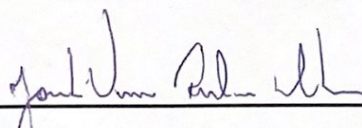
**IMPACTOS NO TRATO GASTROINTESTINAL DO USO DA
CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA, IVERMECTINA E/OU AZITROMICINA EM
PACIENTES COM COVID-19**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
à Coordenação do Curso de Biomedicina da
Universidade Federal do Delta do Parnaíba -
UFDPAr, como requisito para obtenção de
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Jand Venes Rolim
Medeiros

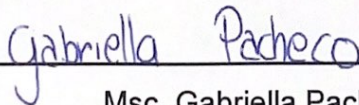
APROVADO EM: 30 / 08 /2023

BANCA EXAMINADORA



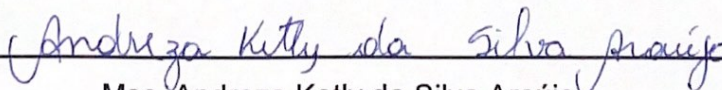
Prof. Dr. Jand Venes Rolim Medeiros

Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr (Orientador)



Msc. Gabriella Pacheco

Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPAr



Msc. Andreza Ketly da Silva Araújo

Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDPAr

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente à **Deus**, por sempre me guiar e me dar forças para ultrapassar todos os obstáculos e nunca me deixar desviar do meu propósito, me abençoando e me mantendo firme em meio às adversidades da vida sempre com fé e perseverança.

Aos meus pais, **Rocilda e Marcos** e meus avós, **Lourdes e Aureliano**, por serem os melhores pais e avós que alguém poderia ter. Pelo amor incondicional e apoio que sempre me foi dado, por acreditarem em mim quando às vezes nem eu mesma acreditei, por todas as lições e ensinamentos.

Aos meus grandes amigos, **Mariany e Luiz Neto**, por estarem sempre ao meu lado há tantos anos, compartilhando momentos tristes e felizes, por me escutarem, me apoiarem, pelos conselhos dados, pelas diversas vezes em que mesmo com a distância e que por mensagem, tornaram meu dia melhor e se fizeram e fazem sempre presentes.

Às minhas amigas e companheiras de graduação **Ana Beatriz, Daéri Karen e Elenice**, pelos diversos momentos compartilhados ao longo do curso, por todas as conversas, momentos de descontração, de estudo e por tornarem mais leve meu dia a dia durante essa longa caminhada. Sentirei saudades dos nossos lanches da tarde!

Aos meus amigos e companheiros de pesquisa, **Isaac, Katriane, Vinícius, Eduardo, Sabrina e Rafaela**. Sou grata por cada vivência compartilhada com vocês, todo apoio e ajuda que sempre me foi dada, por sempre me incentivarem a crescer e principalmente, pelo companheirismo e amizade de vocês.

Ao meu orientador **Jand Venes**, sou extremamente grata por ter me aceitado como IC e orientanda no Laboratório de Inflamação e Gastroenterologia Translacional (LIGAT), pelos diversos ensinamentos e oportunidades que me foi dada e por sempre me direcionar da melhor forma para o caminho da excelência.

Aos meus companheiros do LIGAT, **Gabriella Pacheco, Andreza, André e Leticia**, por cada direcionamento e auxílio que me foi dado ao longo desses 2 anos de convivência.

A **Universidade Federal do Delta do Parnaíba, CNPQ e FAPEPI** que tornaram a realização desse trabalho possível.

RESUMO

Introdução: A pandemia de COVID-19 desencadeou uma corrida global em busca de ferramentas terapêuticas para tratar a doença. Mesmo sem evidências científicas robustas que comprove a eficácia desses medicamentos, as prescrições e consumo de associações medicamentosas como o Kit-COVID Brasileiro composto pela azitromicina, hidroxicloroquina e ivermectina aumentaram significativamente no país.

Objetivos: Elucidar se houve uma relação direta entre o surgimento de sintomas gastrointestinais em pacientes que tiveram COVID-19 e o uso do Kit-COVID.

Metodologia: Foi realizado um estudo epidemiológico transversal analítico e quantitativo em pacientes com diagnóstico confirmado para COVID-19. Os participantes foram submetidos a um questionário sociodemográfico para avaliar possíveis correlações sociodemográficas e adesão ao uso dos medicamentos, posteriormente foi aplicado um questionário para detectar possíveis sintomas gastrointestinais naqueles indivíduos.

Resultados: Foram incluídos na pesquisa 48 pacientes sem tratamento e 78 pacientes com tratamento. Participantes que possuíam renda familiar de até 3 salários mínimos foram os que mais relataram ter feito uso da terapia farmacológica. Dentre os pacientes tratados, a associação medicamentosa mais utilizada foi a de ivermectina + azitromicina. Dentre os sintomas avaliados, dor abdominal, dor de fome, diarreia e urgência de evacuação foram os parâmetros que mais apresentaram diferença significativa entre o grupo de tratamento e não tratamento. A síndrome de diarreia, quando avaliada, demonstrou diferença estatística significativa entre os grupos do estudo. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou uma associação entre o uso da combinação dos medicamentos utilizados para tratamento da COVID-19 e distúrbios gastrointestinais, como diarreia e dor abdominal, sendo necessário mais estudos para elucidar os mecanismos que originaram esses sintomas.

Palavras-chave: COVID-19, Gastroenterologia, Diarreia, Terapia medicamentosa.

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic triggered a global race for therapeutic tools to treat the disease. Even without robust scientific evidence to prove the effectiveness of these medications, prescriptions and consumption of drug combinations like the Brazilian COVID Kit, composed of azithromycin, hydroxychloroquine, and ivermectin, significantly increased in the country. **Objectives:** To elucidate whether there was a direct relationship between the emergence of gastrointestinal symptoms in COVID-19 patients and the use of the COVID Kit. **Methodology:** A cross-sectional analytical and quantitative epidemiological study was conducted on patients diagnosed with confirmed COVID-19. Participants underwent a sociodemographic questionnaire to assess potential sociodemographic correlations and adherence to medication use. Subsequently, a questionnaire was administered to detect possible gastrointestinal symptoms in these individuals. **Results:** The study included 48 untreated patients and 78 treated patients. Participants with a family income of up to 3 minimum wages were the ones who most reported using the pharmacological therapy. Among treated patients, the most commonly used drug combination was ivermectin + azithromycin. Among the evaluated symptoms, abdominal pain, hunger pain, diarrhea, and urgency of evacuation were the parameters that showed the most significant differences between the treatment and non-treatment groups. Diarrhea syndrome, when evaluated, demonstrated a statistically significant difference between the study groups. **Conclusion:** The present study demonstrated an association between the use of the medication combination and gastrointestinal disturbances, such as diarrhea and abdominal pain, necessitating further studies to elucidate the mechanisms underlying these symptoms.

Keywords: COVID-19, Gastroenterology, Diarrhea, Drug therapy.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AZ	Azitromicina
BALF	Fluido de Lavagem Broncoalveolar
CES	Células Endoteliais
ECA2	Enzima Conversora De Angiotensina 2
FMS	Fundação Municipal de Saúde
G6PD	Glicose-6-Fosfato Desidrogenase
GI	Gastrointestinais
GM-CSF	Fator Estimulador De Colônias De Macrófagos De Granulócitos
GSRS	Gastrointestinal Symptom Rating Scale
HCQ	Hidroxicloroquina
HEDA	Hospital Estadual Dirceu Arcoverde
IFN-10	Interferon Alpha 10
IFN- γ	Interferon Gama
IL-17	Interleucina 17
IL-1 β	Interleucina 1-Beta
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
IP-10	Proteína Induzível por IFN-10
MCP-1	Proteína Químioatraente De Monócitos-1
NSP3	Proteína Não Estrutural Multidomínio 3
QTC	QT Corrigido
RAS	Sistema Renina-Angiotensina

RT-PCR	Reação De Transcriptase Reversa Seguida De Reação Em Cadeia Da Polimerase
SESAPI	Secretaria De Estado De Saude Do Piaui
TCLE	Termo De Conhecimento Livre E Esclarecido
TGI	Trato Gastrointestinal
TMPRSS2	Serina Protease Transmembrana Tipo 2
TNF- α	Fator De Necrose Tumoral Alfa

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura viral simplificada do SARS-CoV-2.	13
Figura 2: Distribuição de casos de COVID-19 no Brasil.	14
Figura 3: Distribuição dos casos (A) e Óbitos por COVID-19 na região Nordeste do País (B).	15
Figura 4: Fluxograma de recrutamento de pacientes e questionários.	26

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
2.1 A COVID-19	13
2.2 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19	14
2.3 FISIOPATOLOGIA DA COVID-19.....	15
2.4 COVID-19 E OS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS	16
2.5 MEDICAMENTOS UTILIZADOS COMO TRATAMENTO PARA A COVID-19 E OS EFEITOS COLATERAIS GASTROINTESTINAIS.....	18
3. OBJETIVOS.....	21
3.1 OBJETIVO GERAL	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
4. METODOLOGIA	22
4.1 TIPO DE ESTUDO.....	22
4.2 SELEÇÃO DA POPULAÇÃO E DETALHAMENTO DO GRUPO AMOSTRAL	22
4.3 COLETA DE DADOS	23
4.3.1 Procedimentos e detalhamento do questionário	23
4.3.2 Organização e análise dos dados	23
4.3.3 Atributos éticos.....	24
4.3.4 Riscos	24
4.3.5 Benefícios.....	24
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
6. CONCLUSÃO	35
REFERÊNCIAS.....	36
APÊNDICES	39
ANEXOS	43

1. INTRODUÇÃO

A pandemia de Coronavírus (COVID-19) trouxe muitos desafios para a saúde pública em todo o mundo. Por se tratar de um vírus que rapidamente se espalhou em um surto pandêmico e os altos índices de fatalidade demonstrados, iniciou-se uma busca incessante e "às cegas" por fontes terapêuticas. Com isso, culminando na implementação de medicamentos já utilizados para tratamentos de outras patologias que foram redirecionados para a doença e utilizados de forma off label, que é quando o médico prescreve a medicação mesmo com a falta de ensaios clínicos que comprovem sua eficácia para tratamento daquela patologia (PAUMGARTTEN; OLIVEIRA, 2020).

Diversos medicamentos foram promovidos durante a pandemia como possibilidade de cura ou prevenção para a COVID-19. A cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina e azitromicina se destacaram neste cenário devido a ação imunomoduladora que apresentou nos testes *in vitro*, além de efeito antiviral contra o SARS-CoV-2. No entanto, já foi relatado em estudos observacionais que o uso isolado ou combinado de algumas dessas drogas está associado a um aumento de efeitos adversos e presença de sintomas gastrointestinais (BAJPAI et al., 2022; MASLENNIKOV et al., 2021; SULTANA et al., 2020.)

Estudos já demonstraram que a utilização desses medicamentos, seja isoladamente ou em combinação, não apresentou melhoras significativas nos quadros clínicos dos pacientes. Em contrapartida, sintomas como náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal e perda de apetite foram mais observados, todavia, por se tratar de sintomas inespecíficos se faz necessário a busca por evidências científicas mais sólidas para sobrepor as diversas lacunas existentes. Como o fato que muitos desses estudos não incluíram pacientes que estão em estado grave de saúde e que apresentam disfunção em outros órgãos. Podendo assim alterar a depuração do fármaco no corpo daquele paciente e levar a casos de toxicidade ou considerar outras patologias que podem causar os mesmos sintomas (BAJPAI et al., 2022; MEGYERI et al., 2021; JUTHI et al., 2023).

Tendo em vista o que foi explanado, tem-se como objetivo desse estudo, analisar possíveis efeitos colaterais gastrointestinais de medicamentos e

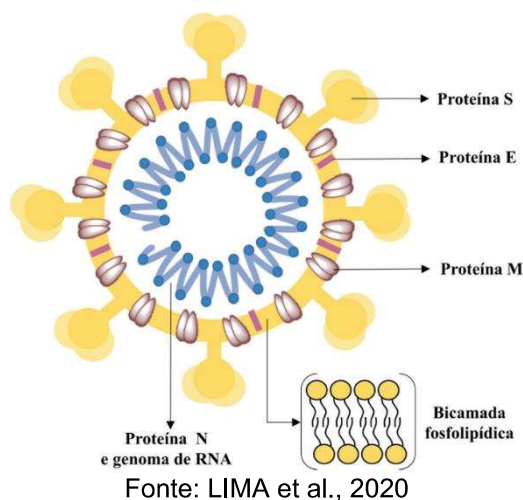
combinações de fármacos que são empregados para o tratamento da COVID-19, pois é de suma importância esclarecer se os efeitos gastrointestinais mencionados anteriormente são oriundos da doença ou da terapia. Com isso, os resultados que serão apresentados podem colaborar de forma substancial na redução dos efeitos adversos com medicamentos que melhorem esse quadro, trazendo um melhor prognóstico desses pacientes.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 A COVID-19

O agente causador da COVID-19 é um novo coronavírus conhecido como SARS-CoV-2, que caracteriza a síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2. O vírus foi isolado pela primeira vez no fluido de lavagem broncoalveolar (BALF) de três pacientes com COVID-19 do Hospital Wuhan Jinyintan em 30 de dezembro de 2019 e foi nomeado SARS-CoV, devido sua homologia genômica (ZHOU et al., 2020; ZHU et al., 2020), pois seu nucleocapsídeo é composto de RNA genômico e proteína de nucleocapsídeo (N) fosforilado, assim como foi identificado no SARS-CoV e no MERS-CoV. Ligada ao genoma viral está a proteína N, que tem um envolvimento crucial na replicação do RNA, formação de vírions, evasão imune e interação com a proteína não estrutural multidomínio 3 (NSP3) e a proteína M. O nucleocapsídeo fica contido dentro de bicamadas fosfolipídicas e é coberto por proteínas Spike (S), que é uma proteína transmembranar que atua facilitando a ligação entre o envelope viral e os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) que são expressos nas superfícies das células hospedeiras (Figura 1) (MU et al., 2020; WU et al., 2020; KHAILANY; SAFDAR; OZASLAN, 2020).

Figura 1: Estrutura viral simplificada do SARS-CoV-2.

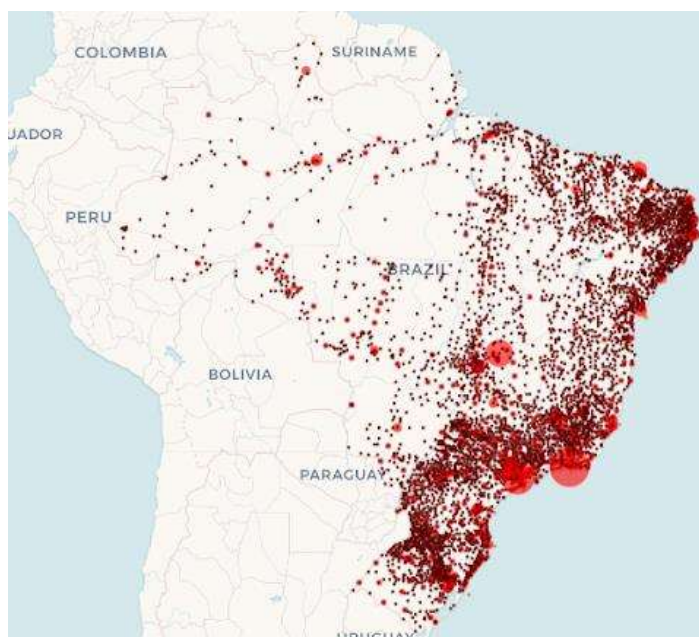


De forma funcional, a proteína S é composta por 2 subunidades, uma de ligação ao receptor (S1) e outra de fusão da membrana celular (S2). No envelope viral, a proteína da membrana (M) e a proteína do envelope (E) estão localizadas entre as proteínas S, sendo a S de extrema relevância quando se trata do processo de entrada do vírus na célula e a fisiopatologia da doença (MU et al., 2020; WU et al., 2020; KHAILANY; SAFDAR; OZASLAN, 2020).

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA COVID-19

Segundo o boletim epidemiológico acerca da Covid-19 que foi publicado no dia 16 de agosto de 2023 pelo Ministério da saúde, o Brasil já registrou 37.750.389 casos confirmados de Covid-19 e 705.054 óbitos, com o Nordeste ocupando o 3º lugar no ranking da distribuição dos casos por região do Brasil, com 7.408.431 casos (Figura2) (BRASIL, 2023).

Figura 2: Distribuição de casos de COVID-19 no Brasil.



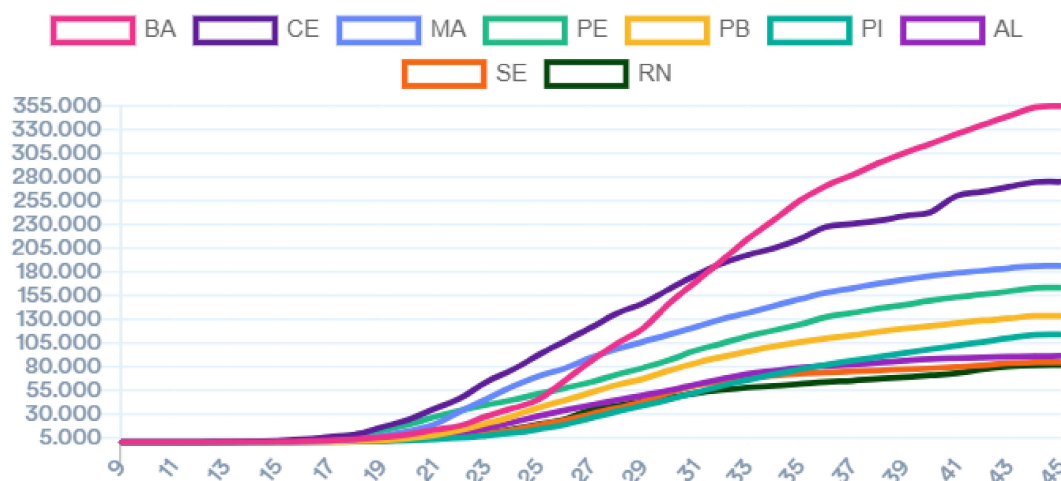
Fonte: Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 17/08/2023

Essas informações são atualizadas semanalmente por meio de dados enviados ao Ministério da saúde pelas secretarias de saúde estaduais, municipais e do Distrito Federal, onde segundos dados enviados pela SESAPI, o Piauí ocupa a 21ª posição

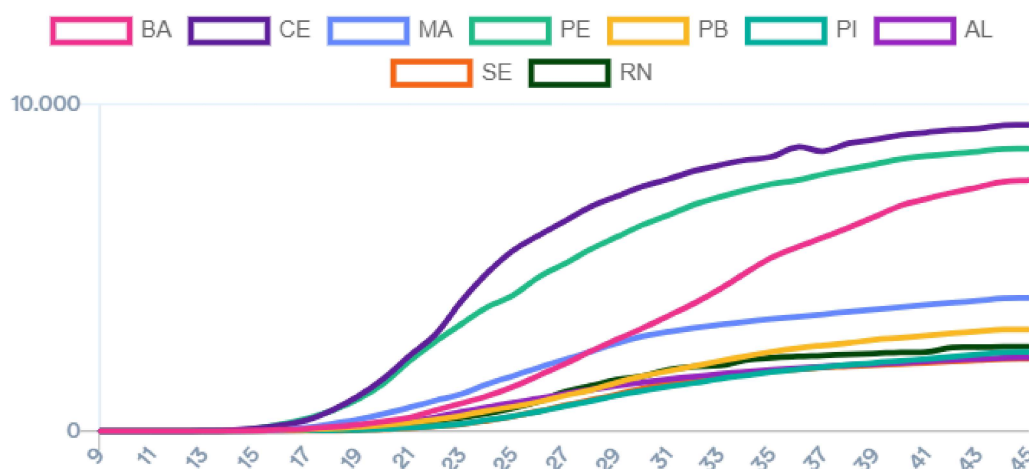
no ranking de casos confirmados, tendo apresentando um total de 433.686 casos confirmados e 8.389 óbitos (Figura 3) (BRASIL, 2023).

Figura 3: Distribuição dos casos (A) e Óbitos por COVID-19 na região Nordeste do País (B).

A



B



Fonte: Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 17/08/2023

2.3 FISIOPATOLOGIA DA COVID-19

O SARS-CoV-2 tem como principal porta de entrada mucosas como a boca e nariz, podendo ser facilmente inspirado e em seguida rapidamente é dado início ao processo de infecção, onde o vírus se liga ao receptor ECA2, adentra as células e começa a se replicar (GALANOPOULOS et al., 2020). A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) é o componente principal do sistema renina-angiotensina (RAS) que mantém o equilíbrio de fluidos e sais, bem como a homeostase da pressão arterial (KUBA; IMAI; PENNINGER, 2006).

Logo no início da infecção o SARS-CoV-2 atinge células, como as células epiteliais nasais, brônquicas e pneumócitos, por meio da proteína viral estrutural (S) que se liga ao receptor da ECA2, tendo esse receptor uma alta expressão no pulmão (células alveolares tipo II) e também no rim (túbulos contorcidos proximais), bexiga (células uroteliais), esôfago, íleo, cólon, miocárdio e na mucosa oral. A serina protease transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), que está presente na célula hospedeira, promove a captação viral, clivando a ECA2 e ativando a proteína, mediando a entrada do coronavírus nas células hospedeiras e posteriormente a replicação viral. Esses fatores contribuem para fibrose, atrofia, inflamação e vasoconstrição, culminando em lesão tecidual no hospedeiro (HOFFMANN et al., 2020; XU et al., 2020; BAIG et al., 2020).

A tempestade de citocinas foi defendida como um fator chave quando se trata da patogenicidade da COVID-19, pois após envaginar as células epiteliais do trato respiratório, muitos estudos demonstraram que o SARS-CoV-2 provoca uma resposta imune com produção de citocinas inflamatórias acompanhada por uma resposta de interferons nos pacientes, sendo as principais envolvidas a IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, IFN- γ , TNF- α , proteína induzível por IFN-10 (IP-10), fator estimulador de colônias de macrófagos de granulócitos (GM-CSF) e a proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1), comprovando também que essas citocinas estão diretamente correlacionadas com a gravidade da doença, pois os altos níveis de citocinas intensificam a progressão destrutiva que leva à disfunção adicional de células endoteliais (CEs), inflamação e vasodilatação do leito capilar pulmonar. Juntos, esses distúrbios citados acabam levando à falência múltipla de órgãos. Numerosos estudos demonstraram também a presença de infiltrados inflamatórios em vários tecidos de pacientes com COVID-19 (HUSSMAN, 2020; ZANZA et al., 2022; SINGH et al., 2021).

2.4 COVID-19 E OS SINTOMAS GASTROINTESTINAIS

Atentando-se ao fato de que a ECA2 é expressada em diversos órgãos, a vulnerabilidade e a gravidade da infecção por SARS-CoV-2 são altamente impactadas por comorbidades como a hipertensão, doenças pulmonares, diabetes, resposta imune inata desregulada e também relacionadas à idade (VARGA et al., 2020). Devido a resposta inflamatória que é gerada de forma sistêmica, advinda da lesão tecidual, os sintomas apresentados durante o curso da doença podem ser bastante

diversificados, incluindo sintomas como tosse, febre, hemoptise, corrimento nasal, dispneia, falta de paladar, mialgia, fadiga, náuseas, vômitos e em casos mais graves também já se foi relatado casos de hipóxia grave, danos hepáticas e renais (MCGONAGLE et al., 2020; OCHANI et al., 2021; HUANG et al., 2020; LI et al., 2020; CHILAMAKURI; AGARWAL, 2021).

Sabe-se que a ECA2 é expressa também de forma abundante no sistema gastrointestinal, incluindo íleo, duodeno, jejuno, ceco e cólon, possibilitando o ataque do SARS-CoV-2 no trato gastrointestinal (TGI), que resulta em uma série de sintomas gastrointestinais (CHEN et al., 2022) que podem ser advindos de lesão viral direta e/ou até mesmo decorrente da resposta imune inflamatória exacerbada podendo levar à má absorção, desequilíbrio nas secreções intestinais e ativação do sistema nervoso entérico (TIAN et al., 2020).

No início da pandemia de COVID-19 os sintomas gastrointestinais não eram considerados característicos da doença e frequentemente eram negligenciados, pois o surgimento de sintomas gastrointestinais tem incidência reduzida e é inespecífico, já que outras condições podem apresentar os mesmos sintomas e variam muito entre as diferentes populações de estudo (GU; HAN; WANG, 2020). Com isso o surgimento desses sintomas tem sido pauta de debates e alvo de estudos, devido tamanha divergência. Alguns estudos relataram a presença de anorexia sendo relatada como o sintoma gastrointestinal mais comum (39,9%-50,2%), enquanto a diarreia aparece como mais comum em populações adultas e pediátricas (2%-49,5%) (GALANOPOULOS et al., 2020; TIAN et al., 2020; UNGARO et al., 2020).

Dhakal et al. (2023) realizou uma meta-análise a partir de 88 estudos e estimou que a prevalência de sintomas gastrointestinais em pacientes com COVID-19 foi de 27,89% e que a prevalência de diarreia foi estimada em 16,93%. Outros estudos também relataram que os sintomas se prorrogam por mais tempo em pacientes com COVID-19 com diarreia do que naqueles que não apresentaram diarreia, assim levando mais tempo para eliminar o SARS-CoV-2 e resultando em internações hospitalares mais longas e com maior suscetibilidade à transmissão fecal-oral. Corroborando com isso, o estudo de Wei et al. (2020) afirma que pacientes que tiveram COVID-19 com quadro diarreico tinham uma carga maior de RNA de SARS-CoV-2 nas fezes do que aqueles sem diarreia.

Na meta-análise que produzida a partir de ensaios clínicos por Dhakal et al. (2023), foi reunido dados de 1.636 pacientes com COVID-19, onde 43% desses pacientes apresentaram RNA SARS-CoV-2 em amostra fecal. Pacientes com sintomas gastrointestinais tiveram uma proporção maior de RNA SARS-CoV-2 fecal detectável em comparação com aqueles sem sintomas gastrointestinais (52,4% e 25,9%, respectivamente). A diferença foi ainda mais significativa para os pacientes que desenvolveram diarreia quando comparados aos que não apresentaram (51,6% e 24,0%). Após análise de vários estudos, foi observado que pacientes com COVID-19 grave têm maior probabilidade de desenvolver diarreia do que pacientes com COVID-19 não grave, no entanto, a razão e o efeito real da diarreia na COVID-19 permanecem desconhecidos, devido a inconsistências de resultados e à falta de dados.

2.5 MEDICAMENTOS UTILIZADOS COMO TRATAMENTO PARA A COVID-19 E OS EFEITOS COLATERAIS GASTROINTESTINAIS

Quadros diarreico tem sido frequentemente associado como um dos efeitos colaterais das medicações utilizadas para terapia da COVID-19, principalmente ao uso de antibióticos, entretanto, pode ser confundida também com um sintoma da COVID-19, pois dependendo do momento em que esse sintoma se inicia, pode ser uma diarreia precoce associada a COVID-19 ou uma diarreia tardia associada aos antibióticos (MASLENNIKOV et al., 2021). O estudo de Juthi et al. (2023) demonstrou que quando a causa era advinda do próprio vírus, o RNA viral era encontrado nas amostras fecais, tratando-se de um quadro benigno, autolimitado e com pouca necessidade de atendimento médico, no entanto, na amostra fecal de pacientes com diarreia tardia, o RNA viral estava ausente, induzindo à ideia de diarreia associada ao uso de antibióticos, que caso não seja tratada, pode levar o indivíduo a óbito.

A falta de terapia eficaz contra a COVID-19 levou médicos do mundo inteiro a investigar medicamentos já comercializados pela indústria farmacêutica com a finalidade de redirecionar seu uso para tratar essa patologia. O primeiro medicamento reaproveitado a ser utilizado foi o antimalárico Cloroquina, que é análogo da Hidroxicloroquina (HCQ) e é usado para tratar doenças autoimunes, como a artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. A ivermectina (IV) é um medicamento

antiparasitário que demonstrou ter atividade antiviral contra muitos vírus de RNA e DNA *in vitro*. Juntamente com a HCQ, a Azitromicina (AZ) têm sido amplamente utilizadas e recomendadas por órgãos governamentais como terapia base, pois estudos já demonstraram que quando testadas *in vitro*, essa combinação medicamentosa apresentou atividade antiviral e efeitos imunomoduladores (DEVAUX et al., 2020; BAJPAI et al., 2022; CALY et al., 2020).

No entanto, existem evidências a favor e contra o uso da terapia combinada, tendo em vista que são medicamentos que já tem sua segurança bem estabelecida. Alguns estudos apontam que a HCQ pode inibir a entrada, transmissão e replicação do vírus enquanto que a AZ pode controlar de forma mais eficaz a infecção por COVID-19, pois ele possui atividade imunomoduladora, podendo diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias e inibir a ativação de neutrófilos (RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2021; KANOHI; RUBIN, 2010; SHINKAI; HENKE; RUBIN, 2008).

O perfil de toxicidade desses agentes já foi esclarecido na literatura e inclui efeitos adversos como a neutropenia, anemia aplástica, trombocitopenia, hemólise (em pacientes com deficiência de G6PD) e retinopatia macular. O risco de apresentar tais sintomatologias é maior em pacientes que apresentam comorbidades cardiovasculares subjacentes (ALJADEED, 2022) e além da cardiotoxicidade arritmogênica que é causada por algumas dessas drogas, os eventos adversos mais comuns da hidroxicloroquina e da cloroquina são gastrointestinais (GI), incluindo desconforto, náuseas, vômitos, diarreia, cólicas abdominais e gosto metálico, enquanto que a azitromicina pode causar náuseas e vômitos (LAW et al., 2021). Um ensaio clínico randomizado aberto de pacientes de alto risco com COVID-19 foi realizado por Arnaout et al. (2019) na Malásia com 490 participantes e foi observado que o evento adverso mais notório foi a diarreia, com 14 indivíduos (5,8%) no grupo ivermectina e 4 (1,6%) no grupo controle.

Um ensaio multicêntrico, randomizado, aberto e controlado foi realizado no Brasil por Cavalcanti et al. (2020) com 504 pacientes hospitalizados e quadros confirmados de COVID-19, onde foram divididos em 3 grupos para receber tratamento padrão, tratamento padrão+HCQ ou então tratamento padrão mais HCQ e AZ. No 15º dia, foi observado o estado clínico dos pacientes e como resultado obtiveram que em

comparação com o tratamento padrão, os resultados não mostraram diferenças estatisticamente significativas no grupo que recebeu HCQ+tratamento padrão ou no grupo que recebeu tratamento padrão+HCQ e AZ, concomitantemente foi observado uma elevação dos níveis de enzimas hepáticas, quando comparados ao grupo que não receberam os medicamentos.

O Grupo Colaborativo Recovery (2021) desempenhou um estudo entre 7 de abril e 27 de novembro de 2020, onde 9.433 de 16.442 pacientes que estavam inscritos no estudo RECOVERY eram aptos para serem inseridos aleatoriamente para o grupo AZ. Ao final da divisão, 2.582 pacientes foram alocados aleatoriamente para AZ e 5.181 foram alocados aleatoriamente para os cuidados habituais, com o restante sendo alocado aleatoriamente para um dos outros grupos de tratamento. Os resultados desse grande estudo randomizado demonstraram que a AZ é um tratamento ineficaz para pacientes internados com COVID-19, portanto, é de suma importância destacar que não foi observado benefício clínico do uso de azitromicina em pacientes com COVID-19 moderada ou grave.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o envolvimento do uso de Hidroxicloroquina, Ivermectina e/ou azitromicina no desenvolvimento de sintomas gastrointestinais em pacientes com COVID-19.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil sociodemográfico de indivíduos com diagnóstico positivo para COVID-19 que residem na Macrorregião litorânea do Piauí;
- Estabelecer se fatores como a faixa de renda e escolaridade estariam correlacionadas com o uso de medicação para COVID-19;
- Avaliar se o uso de medicamentos para COVID-19 foi decorrente de prescrição médica ou automedicação;
- Verificar quais medicamentos foram utilizados para o tratamento da COVID-19;
- Avaliar se o aparecimento de sintomas gastrointestinais e aumento dos Scores de sintomas do questionário GSRS está correlacionado com o uso do Kit-COVID;
- Definir através do questionário GSRS, se o uso da associação medicamentosa do Kit-COVID estava ligado com o desenvolvimento de sintomas gastrointestinais como a diarreia, refluxo, dores abdominais, constipação e distensão abdominal.

4. METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo epidemiológico transversal analítico e quantitativo, cujo objetivo é correlacionar o uso de medicamentos que foram amplamente utilizados para o tratamento da COVID-19 e o desenvolvimento de sintomas gastrointestinais, sendo abordado nele a semiologia, etiologia e epidemiologia da doença conjuntamente com a quantificação de dados coletados e sua análise estatística, para a partir daí reconhecer índices como prevalência ou surgimento de uma nova doença e os impactos por ela causados na sociedade.

4.2 SELEÇÃO DA POPULAÇÃO E DETALHAMENTO DO GRUPO AMOSTRAL

A pesquisa foi feita na macrorregião litorânea do estado do Piauí, onde através do Hospital Estadual Dirceu Arcoverde (HEDA) e da Fundação Municipal de Saúde (FMS) de Parnaíba, foram recrutados os dados dos pacientes.

Previamente a seleção dos participantes, foi feito um cálculo de amostragem aleatória simples, que tem como finalidade analisar um número reduzido da população alvo (KLEIN; BLOCH, 2009; TORRES; MAGNANINI; LUIZ, 2009) e para realização em si da seleção dos participantes foi usada a técnica de amostragem estratificada proporcional em que a quantidade de indivíduos de cada grupo será proporcional à população de cada estrato populacional alvo (VIRGILLITO, 2017).

Posteriormente a coleta de dados realizadas nas fundações de saúde, obtiveram-se os nomes e telefones de indivíduos do sexo feminino e masculino, com idades a partir dos 18 anos, residentes na Macrorregião Litorânea do estado do Piauí e que tiveram diagnóstico positivo para COVID-19 a pelo menos 15 dias e em seguida, foi feito o sorteio dos participantes da forma citada anteriormente.

Foram definidos como critério de inclusão no estudo ter testado positivamente para COVID-19 através de RT-PCR ou teste sorológico, ter passado por farmacoterapia com Hidroxicloroquina e/ou Azitromicina e/ou Ivermectina ou não ter realizado nenhum tipo de terapia medicamentosa para a COVID-19.

Como critério de exclusão, foram excluídos do estudo participantes com doenças crônicas do trato gastrointestinal como refluxo gastroesofágico, gastrite e

doenças inflamatórias intestinais que já estavam presentes antes da infecção pelo vírus. Foram excluídos também indivíduos menores de 18 anos, que não residiam na região geográfica pré-estabelecida, participantes assintomáticos para COVID-19 ou que se recusaram a responder todas as perguntas e também aqueles em que não foi obtido êxito nas três tentativas de contato.

4.3 COLETA DE DADOS

4.3.1 Procedimentos e detalhamento do questionário

O período escolhido para realizar a coleta de dados foi de fevereiro a agosto de 2021, onde pesquisadores e discentes do Laboratório de Inflamação e Gastroenterologia Translacional, da Universidade Federal do Delta do Parnaíba, por meio de ligação telefônica, aplicaram de forma padronizada um questionário sociodemográfico (APÊNDICE A) para obter informações mais globais do participante com questionamentos sobre local de moradia, idade, cor da pele, sexo, escolaridade, renda familiar, doenças pré-existentes, diagnóstico positivo para COVID-19 e sobre a utilização de terapia medicamentosa contra a doença.

Posteriormente foi aplicado o segundo questionário, correspondente ao Questionário da Escala de Avaliação de Sintomas Gastrointestinais (GSRS/APÊNDICE B), que contém 15 parâmetros que podem ser avaliados cada um de acordo com a escala Likert de 7 pontos, onde 1 equivale a ausência de desconforto e 7 a um desconforto severo ou uma alta frequência desse desconforto. O questionário é dividido em 5 vertentes que avalia questões como presença de diarreia, dor abdominal, constipação, síndrome de refluxo e indigestão (distensão abdominal, flatulência) (SOUZA et al., 2016).

4.3.2 Organização e análise dos dados

Testes Qui-quadrado foram realizados para associar os aspectos sociodemográficos e sintomas gastrointestinais presentes nos pacientes com COVID-19 evidenciados pelo questionário GSRS. Foram realizadas também análises de diferenças entre o score total e domínios do questionário GSRS para sintomas gastrointestinais em pacientes “com tratamento” versus pacientes “sem tratamento”

por meio do teste Teste U de Mann-Whitney. Com a estratificação da covariável tratamento farmacológico, implementamos análises de diferenças por meio do Teste de Kruskal-Wallis.

O ajuste estatístico foi abordado no nível de intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para as variáveis dependentes e a probabilidade de 5% para o erro tipo I foi adotada em todas as análises e quando necessário, correlacionando alfa-Bonferroni para as análises. O programa utilizado para realizar a análise dos dados foi o SPSS para Windows versão 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

4.3.3 Atributos éticos

Os participantes do estudo tiveram que declarar verbalmente sua concordância em participar do estudo após a leitura do termo de conhecimento livre e esclarecido (TCLE; APÊNDICE C). O anonimato dos participantes foi preservado, sendo assegurada no TCLE a possibilidade de desistência em qualquer momento da pesquisa e foi garantido que o estudo não trará qualquer prejuízo para o participante e que em caso de dúvidas sobre a pesquisa, os pesquisadores ficariam à disposição para solucioná-las.

4.3.4 Riscos

O presente estudo apresentou riscos como desconforto ou constrangimento no momento de responder ao questionário, no entanto, foram minimizados graças a total confidencialidade na realização da entrevista e o esclarecimento sobre a participação voluntária e consciente no estudo, que em caso de se sentir desconfortável, o participante teria direito a desistência.

4.3.5 Benefícios

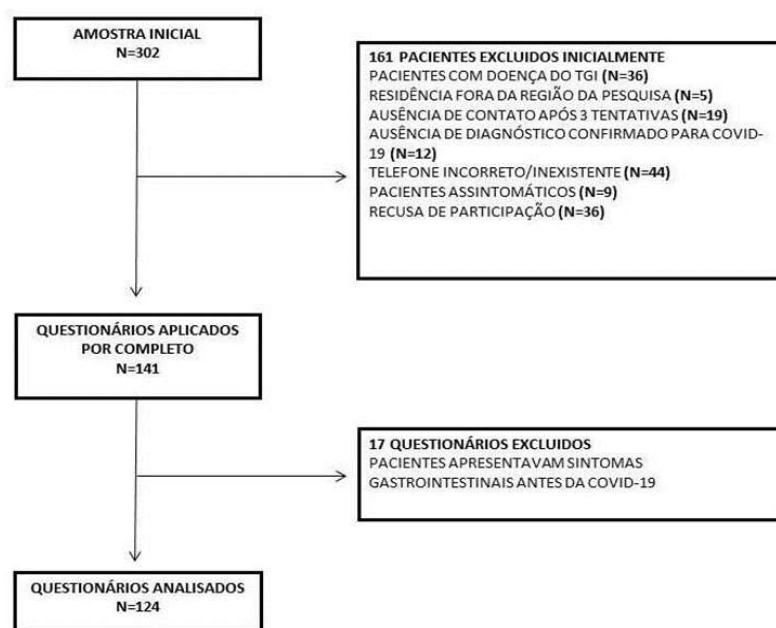
Os resultados do estudo podem fornecer informações valiosas para as autoridades de saúde municipal acerca dos efeitos colaterais no trato gastrointestinal causados pelos medicamentos utilizados para tratamento da COVID-19 e a partir daí, desenvolver estratégias de saúde pública com intuito de reduzir o surgimento de sintomas gastrointestinais crônicos advindos da terapia medicamentosa e

consequentemente, melhorando o prognóstico dos pacientes e tendo uma redução dos gastos públicos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No total, foram 302 pessoas entrevistadas, no entanto após passar pela análise de critérios de inclusão e exclusão, o grupo amostral de participantes que responderam por completo o questionário e estavam aptos para serem incluídos no estudo, foi de 124 participantes (Figura 4).

Figura 4: Fluxograma de recrutamento de pacientes e questionários.



Fonte: Autoria própria (2022)

A partir da junção dos dados sociodemográficos desses 124 pacientes, pôde ser observado que o estudo foi composto majoritariamente por mulheres, tendo 71 mulheres (57,3%), enquanto que a quantidade de homens foi de 53 (42,7%).

Houve também uma maior prevalência de pessoas que fizeram uso de tratamento medicamentoso, totalizando 78 pessoas, podendo correlacionar esse fato com o estudo de Bajpai et al. (2022) que relata sobre o início da pandemia de COVID-19, quando não se sabia ao certo sobre a eficácia de determinados tratamentos, muitas pessoas utilizavam medicamentos com o intuito de tratar a COVID-19 e atualmente, diante de numerosos estudos se tem conhecimento que além das vacinas que atuam na prevenção, até o presente momento, não existe terapia efetiva para tratar a infecção pelo SARS-CoV-2.

Foi constatado através da análise estatística, que existe uma relação significativa ($p < 0,01$) entre a diferença de renda familiar com o uso de tratamento medicamentoso, já que em pacientes com renda familiar acima de 3 salários mínimos foi observado uma maior prevalência de não utilização de terapia farmacológica ($n=18/39,1\%$) enquanto que a maioria dos pacientes que aderiram ao tratamento possuíam renda de 1 a 3 salários mínimos ($n=48/61,5\%$) (Tabela 1).

Tabela 1: Características dos aspectos sociodemográficos do grupo de pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19.

Variáveis		Total n=124		Sem Tratamento n=46		Com Tratamento n=78		X ²	P value
		N	%	N	%	n	%		
Sexo	Masculino	53	42,7%	20	43,5%	33	42,3%	0,016201	0,523197
	Feminino	71	57,3%	26	56,5%	45	57,7%		
Cor	Branco	38	30,6%	13	28,3%	25	32,1%	2,336	0,505735
	Pardo	74	59,7%	30	65,2%	44	56,4%		
	Preto	9	7,3%	3	6,5%	6	7,7%		
	Prefere não declarar	3	2,4%	0	0%	3	3,8%		
Situação Conjugal	Solteiro(a)	61	49,2	25	54,3%	36	46,1%	0,601504	0,962896
	Divorciado(a)	5	4%	1	2,2%	4	5,1%		
	Casado(a)	40	32,2%	14	30,4%	26	33,3%		
	Viúvo(a)	3	2,4%	1	2,2%	2	2,6%		
	Reside c/ companheiro	15	12,1%	5	10,9%	10	12,8%		
Escolaridade	Alfabetizado	4	3,2%	1	2,2%	3	3,8%	0,608324	0,894524
	Ensino fundamental	7	5,6%	3	6,5%	4	5,1%		
	Ensino médio	53	42,7%	21	45,7%	32	41,0%		
	Ensino superior	60	48,4%	21	45,7%	39	50,0%		
Desempenha Trabalho remunerado	Sim	82	66,1%	30	65,2	52	66,7	0,000357	0,984921
	Não	42	33,9%	16	34,8	26	33,3		
Renda familiar (em salário mínimo)	Nenhuma	36	29%	14	30,4%	22	28,2%	17,153	0,000188*
	1 a 3	62	50%	14	30,4%	48	61,5%		
	Acima de 3	26	21%	18	39,1%	8	10,3%		
Local de moradia	Parnaíba	112	90,3%	40	86,9%	72	92,3%	4,281007	0,369309
	Luis Correia	9	7,3%	4	8,7%	5	6,4%		
	Ilha Grande	1	0,8%	1	2,2%	0	0%		
	Cocal dos Alves	1	0,8%	1	2,2%	0	0%		
	Murici dos portelas	1	0,8%	0	0%	1	1,3%		
Região de moraria	Região Central	82	66,1%	33	71,7%	49	62,8%	1,027557	0,310733
	Região Rural	42	33,9%	13	28,3%	29	37,2%		

Fonte: Autoria própria (2022)

Um estudo de Torres et al. (2019) aponta uma relação próxima entre o aumento dos índices de automedicação com o fator socioeconômico, associando isso ao fato que indivíduos com baixa renda dificilmente teriam dinheiro para consultas médicas, assim fazendo uso de medicamentos por conta própria de acordo com a

sintomatologia apresentada ou com o intuito de utiliza-la como prevenção de doenças, gerando riscos a própria saúde devido à falta de orientação e educação em saúde.

O número de pacientes que anteriormente ao diagnóstico da COVID-19 não faziam uso de medicamentos diariamente representa a maioria dos pacientes, sendo um total de 79 pessoas (63,7%). Quando questionados sobre doenças pré-existentes, 96 indivíduos (77,4%) relataram não portar qualquer tipo de doença, enquanto que dentre os que possuíam, 17 (13,8%) deles tinham doenças cardiovasculares, chamando atenção que a maioria dos pacientes desse grupo fizeram uso do tratamento mesmo com alguns desses medicamentos apresentando como possíveis efeitos colaterais complicações cardiovasculares, como é o caso da HCQ. Dentre os fármacos do Kit-COVID, a HCQ foi a que teve sua prescrição cessada mais previamente, devido as complicações apresentadas pelos pacientes. Um estudo desenvolvido por Chorin et al. (2020) demonstrou que pacientes que fizeram o uso combinado de HCQ e AZ como forma de terapia para a COVID-19 tiveram um prolongamento do intervalo do QTc, demonstrando um alto risco de arritmias que pode resultar em uma morte súbita cardíaca, especialmente em pacientes que possuem comorbidades (Tabela 2).

Tabela 2: Levantamento sobre utilização de medicamentos, doenças pré-existentes e diagnóstico de COVID-19 dos pacientes.

VARIÁVEIS		Total n=124		Sem Tratamento n=46		Com Tratamento n=78	
		N	%	N	%	N	%
Utilização de medicamentos (uso diário)	Sim	45	36,3%	17	37%	28	35,9%
	Não	79	63,7%	29	63%	50	64,1%
	Total	124	100%	46	100%	78	100%
Doenças pré- existentes	Nenhuma	96	77,4%	37	80,4%	59	75,6%
	Cardiovascular	17	13,8%	3	6,5%	14	17,9%
	Alterações da Tireoide	2	1,6%	1	2,2%	1	1,3%
	Diabetes	11	8,9%	4	8,7%	7	9%
	Glaucoma	1	0,8%	0	0%	1	1,3%
	Artrose	1	0,8%	1	2,2%	0	0%
	Obesidade	1	0,8%	0	0%	1	1,3%
	Asma	1	0,8%	1	2,2%	0	0%
	Transtorno Psicológico	1	0,8%	1	2,2%	0	0%
Diagnóstico para COVID-19	Sorologia	29	23,4%	15	32,6%	14	17,9%
	Teste Rápido	40	32,3%	22	47,8%	18	23,1%
	PCR	46	37,1%	7	15,2%	39	50,0%
	Combinação entre testes	8	6,4%	2	4,3%	6	7,7%
	Não soube informar	1	0,8%	0	0%	1	1,3%
Tipo de Isolamento	Domiciliar	121	97,6%	45	97,8%	76	97,4%
	Internação (Leito clínico)	3	2,4%	1	2,2%	2	2,6%

Fonte: Autoria própria (2022)

Dentre os pacientes que fizeram uso dos medicamentos, o estudo demonstrou que a combinação do uso da AZ com IV foi a mais utilizada, com 35 (44,9%) pacientes fazendo uso dela. Chamando atenção também para o alto índice de prescrições médicas para a realização de tratamento mesmo com a falta de embasamento científico e alguns desses medicamentos apresentarem inúmeros efeitos colaterais que mais podem produzir um efeito maléfico do que benéfico naquele paciente, sendo caracterizado em alguns estudos, como o de Paumgartten e Oliveira (2020), como um exemplo de uso irracional de medicamentos.

Os efeitos colaterais mais comuns entre os pacientes foram ansiedade, dores abdominais e alergia, sintomas esses que também podem estar correlacionados com o caráter sistêmico da COVID-19, mas que podem ter sido agravados com o uso dos medicamentos (Tabela 3). Esse caráter sistêmico apresentado pela doença é justificado pela afinidade do SARS-CoV-2 com a ECA2, onde diversos estudos já demonstraram que a ECA2 está presente na superfície de células epiteliais de diferentes órgãos por todo o corpo (JUTHI et al., 2023).

Tabela 3: Levantamento sobre a utilização de medicamentos utilizados para o tratamento da COVID-19.

VARIÁVEIS		Total	
		N	%
Medicamentos utilizados para tratamento da COVID-19	Azitromicina	14	17,9%
	Ivermectina	14	17,9%
	Hidroxicloroquina ou Hidroxicloroquina + Associações	9	11,5%
	Azitromicina + Ivermectina	35	44,9%
	Outros	6	7,7%
Tratamento Prescrito por médico	Sim	63	80,8%
	Não	15	19,2%
Apresentou efeito colateral	Sim	6	7,7%
	Não	72	92,3
Efeitos colaterais	Não apresentou	74	94,5%
	Dor abdominal	1	1,3%
	Alergia	1	1,3%
	Ansiedade	2	2,6%*

Fonte: Autoria própria (2022)

A diarreia é relatada na literatura como um dos sintomas da COVID-19, podendo atrelar a sua causa à alta expressão de ECA2 nas células do TGI e aos danos que sua ligação com o SARS-CoV-2 pode vir a causar nesse epitélio, tendo em vista que essa ligação causa uma desregulação da ECA2 e consequentemente uma desregulação no transporte de glicose dependente de sódio e também no transporte de aminoácidos, como o triptofano, que atua na homeostase do intestino podendo acarretar em um quadro de disbiose. Todavia, mais estudos são necessários para investigar os mecanismos envolvidos entre o aparecimento de diarreia em indivíduos que tiveram COVID-19, tendo em vista que uma gama de medicamentos que foram utilizados para o seu tratamento, podem causar disfunção no TGI, ocasionando essa sintomatologia que foi bastante relatada entre os pacientes do nosso estudo (CHEN et al., 2022; DHAKAL et al., 2023; WANG et al., 2021; JUTHI et al., 2023).

O estudo de Juthi et al. (2023) evidencia a relação ente sintomas gastrointestinais e o uso de antibióticos, que comumente apresenta quadros diarreicos como efeito adverso, advindo de alterações que esses antimicrobianos podem causar na microbiota intestinal, devido a mudança nas concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias. Relação essa que foi mostrada no presente estudo, que quando analisado o score geral GSRS, foi observado uma significativa diferença entre as médias do grupo “sem tratamento” e o “com tratamento” ($p=0,022$), demonstrando a partir dos dados estatísticos que o grupo que fez uso da terapia apresentou bem mais sintomas GI quando comparados ao grupo que não utilizou.

Os resultados do questionário também indicaram que houve uma significativa diferença entre esses dois grupos quando avaliados quanto a presença da síndrome de diarreia ($p=0,05$), tendo uma maior média aqueles pacientes que foram adeptos dos tratamentos, inferindo então que os participantes desse grupo foram os que mais apresentaram quadros de diarreia (Tabela 4).

Tabela 4: Sintomas gastrointestinais em pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19.

VARIÁVEIS	Sem Tratamento n=46		Com Tratamento n=78		p-value
	Média	SD	Média	SD	
GSRs escore total	1,9	15,0	39,4	20,6	0,022*
Síndrome da dor Abdominal	6,4	4,1	9,3	10,8	0,057
Síndrome da Indigestão	9,1	4,5	9,8	5,2	0,628
Síndrome do Refluxo	3,0	2,3	4,0	3,3	0,127
Síndrome da Diarreia	7,1	5,2	9,4	5,8	0,05*
Síndrome da Constipação	6,1	3,8	6,9	3,9	0,240

Fonte: Autoria própria (2022)

Posteriormente, foram avaliados os 15 parâmetros do GSRs sobre possíveis sintomatologias decorrentes do tratamento e dentre os grupos que fizeram ou não uso de medicamento, dor abdominal ($p=0,039$), dor de fome ($p=0,023$), diarreia ($p=0,033$) e urgência de evacuação ($p=0,030$) foram os parâmetros que mais apresentaram diferença significativa estatisticamente, onde maioria dos participantes que apresentaram tais sintomas eram do grupo “com tratamento”, evidenciando assim relação entre os distúrbios gastrointestinais e o uso da farmacoterapia do Kit COVID, diminuindo as chances desses sintomas serem decorrentes apenas da COVID-19. Pois este estudo demonstra que a associação de HCQ, AZ e IV pode causar ou agravar esses sintomas GI, tendo em vista que os pacientes com tratamento apresentaram scores maiores, quando comparados aos sem tratamento (Tabela 5).

Tabela 5: Sintomas gastrointestinais em pacientes com diagnóstico positivo para COVID-19. GSRS: Gastrointestinal Symptom Rating Scale; (*) $p < 0.05$.

VARIÁVEIS	Sem Tratamento		Com Tratamento		
	n=46		n=78		
	Média	SD	Média	SD	p-value
GSRS escore total	31,9	15,0	39,4	20,6	0,022*
Dor Abdominal	1,8	1,5	2,5	2,0	0,039*
Azia	1,6	1,3	2,0	1,8	0,391
Refluxo	1,4	1,1	2,0	1,9	0,225
Dor de fome	2,0	1,7	3,0	2,4	0,023*
Náusea	2,6	2,1	2,8	2,1	0,609
Ruídos abdominais (borborigmos)	2,4	1,5	2,0	2,0	0,338
Distensão Abdominal	1,9	1,6	2,2	2,0	0,671
Arroto	2,1	1,4	2,2	1,7	0,802
Flatulência	3,1	1,8	2,9	1,8	0,581
Constipação	2,2	2,3	2,0	1,8	0,769
Diarreia	2,3	1,8	3,2	2,2	0,033*
Fezes moles	2,6	2,0	3,1	2,2	0,201
Fezes Duras	2,0	1,4	2,5	2,0	0,372
Urgência de Evacuação	2,2	1,9	3,1	2,2	0,030*
Sensação de evacuação incompleta	2,1	1,6	2,4	2,1	0,908

Fonte: Autoria própria (2022)

Outros sintomas analisados no questionário como o refluxo, náusea, azia, constipação, distensão abdominal, ruídos abdominais, arrotos, flatulências, aumento de fezes moles ou duras e sensação de evacuação incompleta, não demonstraram diferenças de scores significantes, sendo necessário a realização de mais estudos para esclarecer possíveis mecanismos que explique um maior desenvolvimento de alguns sintomas GI e outros não.

É importante ressaltar algumas limitações deste estudo, tais como o número reduzido de pacientes, em especial aqueles que tiveram diagnóstico positivo para COVID-19 e que não passaram por tratamento, tendo em vista que devido ao incentivo por parte do governo, a grande maioria de indivíduos que positivaram para a doença

fizeram uso dos medicamentos. Podendo então analisar com mais evidências e de forma mais fidedigna, quais sintomas seriam causados pela doença ou pelos medicamentos. Também se faz necessário estudos que investigue a relação entre o uso do Kit-COVID e distúrbios GI em pacientes que tiveram um quadro mais grave de COVID-19, já que o presente estudo contou apenas com participantes que tiveram quadros leves ou moderados da doença.

6. CONCLUSÃO

Diante do que já foi explanado na literatura sobre o uso da farmacoterapia para tratamento da COVID-19, composta por HCQ e/ou AZ e/ou IV, o uso desses medicamentos se mostraram ineficazes quando analisados de forma separada e com riscos potenciais para o surgimento de sintomas gastrointestinais. Sendo no presente estudo demonstrado que essa associação medicamentosa está fortemente correlacionada com quadros diarreicos, dores abdominais e outros sintomas GI. Apesar disso, se faz necessário a realização de mais estudos que visem elucidar os mecanismos que estão por trás desses sintomas.

REFERÊNCIAS

- ALJADEED, R. The rise and fall of hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 35, n. 6, p. 971–978, 2022.
- ARNAOUT, A. et al. A randomized, double-blind, window of opportunity trial evaluating the effects of chloroquine in breast cancer patients. **Breast cancer research and treatment**, v. 178, n. 2, p. 327–335, 2019.
- BAIG, A. M. et al. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host–virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 11, n. 7, p. 995–998, 2020.
- BAJPAI, J. et al. Use of hydroxychloroquine and azithromycin combination to treat the COVID-19 infection. **World Journal of Experimental Medicine**, v. 12, n. 3, p. 44–52, 2022.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Covid-19: situação epidemiológica do Brasil até a SE 12 de 2023. Ministério da Saúde, Brasília, DF, 17 ago. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/informes-diarios-covid-19>. Acesso: 22 ago. 2023.
- CALY, L. et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Research**, v. 178, p. 104787, 2020.
- CAVALCANTI, A. B. et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 21, p. 2041–2052, 2020.
- CHEN, F. et al. Gastrointestinal disease and COVID-19: A review of current evidence. **Digestive diseases**, v. 40, n. 4, p. 506–514, 2022.
- CHILAMAKURI, R.; AGARWAL, S. COVID-19: Characteristics and therapeutics. **Cells**, v. 10, n. 2, p. 206, 2021.
- CHORIN, E. et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. **Nature medicine**, v. 26, n. 6, p. 808–809, 2020.
- DEVAUX, C. A. et al. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19?. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 5, p. 105938, 2020.
- DHAKAL, S. et al. Severity of COVID-19 in patients with diarrhoea: A systematic review and meta-analysis. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 8, n. 2, p. 84, 2023.
- GALANOPOULOS, M. et al. COVID-19 pandemic: Pathophysiology and manifestations from the gastrointestinal tract. **World Journal of Gastroenterology**, v. 2, n. 31, p. 4579–4588, 2020.
- GU, J.; HAN, B.; Wang, J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. **Gastroenterology**, v. 158, n. 6, p. 1518–1519, 2020.
- HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271–280, 2020.
- HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 2020.
- HUSSMAN, J. P. Cellular and Molecular Pathways of COVID-19 and Potential Points of Therapeutic Intervention. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 1169, 2020.

JUTHI, R. T. et al. COVID-19 and diarrhea: putative mechanisms and management. **International Society for Infectious Diseases**, v. 126, p. 125–131, 2023.

KANO, S.; RUBIN, B. K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 3, p. 590–615, 2010.

KHAILANY, R. A.; SAFDAR M.; OZASLAN, M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. **Gene Reports**, v. 19, p. 100682, 2020.

KLEIN, C. H.; BLOCH, K. V. Estudos seccionais. Medronho RA. Epidemiologia São Paulo: Atheneu, p. 193-219, 2009.

KUBA, K.; IMAI, Y.; PENNINGER, J. M. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 6, n. 3, p. 271–276, 2006.

LAW, M. F. et al. Gastrointestinal and hepatic side effects of potential treatment for COVID-19 and vaccination in patients with chronic liver diseases. **World Journal of Hepatology**, v. 13, n. 12, p. 1850–1874, 2021.

LI, T. et al. Beijing Union Medical College Hospital on “pneumonia of novel coronavirus infection” diagnosis and treatment proposal (V2. 0). **Med J Peking Union Med Coll Hospital**, v. 9, p. 29, 2020.

LIMA, M. L. S. O. et al. **A química dos saneantes em tempo de COVID-19: você sabe como isso funciona?**. 43. ed. Química Nova, 2020, 668-678 p.

MASLENNIKOV, R. et al. Early viral versus late antibiotic-associated diarrhea in novel coronavirus infection. **Medicine**, p. 100, n. 41, p. 27528, 2021.

MCGONAGLE, D. et al. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 6, p. 102537, 2020.

MEGYERI, K. et al. COVID-19-associated diarrhea. **World Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 23, p. 3208–3222, 2021.

MU, J. et al. SARS-CoV-2-encoded nucleocapsid protein acts as a viral suppressor of RNA interference in cells. **Life Sciences**, v. 63, n. 9, p. 1413–1416, 2020.

OCHANI, R. et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. **Le Infezioni in Medicina**, v. 29, p. 20–36, 2021.

PAUMGARTTEN, F. J. R.; Oliveira, A. C. A. X. Off label, compassionate and irrational use of medicines in Covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 9, p. 3413–3419, 2020.

RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. **Lancet**, v. 397, n. 10274, p. 605–612, 2021.

Repositório de dados das secretarias estaduais de saúde: Número de casos confirmados de COVID-19 no Brasil. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 17 ago. 2023.

SHINKAI, M.; HENKE, M. O.; RUBIN, B. K. Macrolide antibiotics as immunomodulatory medications: proposed mechanisms of action. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 117, n. 3, p. 393–405, 2008.

SINGH, S. P. et al. Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review. **Journal of Medical Virology**, v. 93, n. 1, p. 275–299, 2021.

SOUZA, G. S. et al. Translation and validation of the brazilian portuguese version of the gastrointestinal symptom rating scale (gsrs) questionnaire. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 53, n. 3, p. 146-51, 2016.

SULTANA, J. et al. Azithromycin in COVID-19 patients: Pharmacological mechanism, clinical evidence and prescribing guidelines. **Drug Safety**, v. 43, n. 3, p. 691–698, 2020.

TIAN, Y. et al. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 51, n. 9, p. 843–851, 2020.

TORRES, N. F. et al. Evidence of factors influencing self-medication with antibiotics in low and middle-income countries: a systematic scoping review. **Public health**, v. 168, P. 92- 101, 2019.

TORRES, T. Z. G.; MAGNANINI, M. M. F.; LUIZ, R. R. Amostragem. In: MEDRONHO, R. A.; BLOCH, K. V.; LUIZ, R. R.; WERNECK, G. L. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2009. cap. 22, p. 403-413.

UNGARO, R. C. et al. What Should Gastroenterologists and Patients Know About COVID-19?. **The official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association**, v. 18, n. 7, p. 1409–1411, 2020.

VARGA, Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. **Lancet**, v. 395, n. 10234, p. 1417–1418, 2020.

VIRGILLITO, S. B. **Estatística Aplicada**. São Paulo: Editora Saraiva, 2017. *E-book*. ISBN 9788547214753. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788547214753/>. Acesso em: 31 mar. 2023.

WANG, M. K. et al. COVID-19 and the digestive system: A comprehensive review. **World journal of clinical cases**, v. 9, n. 16, p. 3796-3813, 2021.

WEI, X. S. et al. Diarrhea is associated with prolonged symptoms and viral carriage in corona virus disease 2019. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, n. 8, p. 1753-1759, 2020.

WU, F. et al. Complete genome characterisation of a novel coronavirus associated with severe human respiratory disease in Wuhan, China. **BioRxiv**, 2020.

XU, H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International Journal of Oral Science**, v. 12, n. 1, p. 1-5, 2020.

ZANZA, C. et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. **Medicina**, v. 58, n. 2, p. 144, 2022.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 2020.

ZHU, N. et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. **The New England Journal of medicine**, v. 382, n. 8, p. 727–733, 2020.

APÊNDICES

APÊNDICE A - Características sociodemográficas ou demográficas.

QUESTIONARIO 1 – Características Socioeconômicas ou Demográficas	
NOME DO PARTICIPANTE: _____	TELEFONE: _____
1. Idade: _____	
2. Sexo: () Feminino/ () Masculino	
3. Cor da pele: Branco () / Pardo () / Negro () / Outra: _____ / Prefiro não declarar ()	
4. Situação conjugal: Solteiro () / Divorciado () / Casado () / Viúvo/ Reside com companheiro ()	
5. Escolaridade: Alfabetizado () / Fundamental incompleto () / Fundamental completo () / Ensino médio incompleto () / Ensino médio completo () / Superior incompleto () / Superior completo () / Pós graduado ()	
6. Cidade e estado aonde reside _____	
7. Em qual local da cidade seu município se encontra: Bairro na periferia da cidade () / Região rural (chácara, sítio, aldeia, fazenda e etc..) / Bairro na região central () / Outro: _____	
8. Desempenha trabalho remunerado? Sim () / Não ()	
9. Qual sua renda familiar: Nenhuma () / até 1 salário mínimo () / de 1 a 3 salários mínimos () / de 3 a 6 salários mínimos () / de 6 a 9 salários mínimos () / acima de 9 salários mínimos ()	
10. Apresenta alguma doença crônica (ex. Hipertensão, diabetes, asma, doença cardíaca, Lupus e etc..)? Não () / Sim () Se sim qual(is)? _____	
11. Faz uso de algum medicamento diariamente? Não () / Sim () Se sim qual(is)? _____	
12. Você apresenta diagnóstico confirmado para alguma doença gastrointestinal (ex. cirrose, gastrite, refluxo, esofagite, doença de Chron, síndrome do intestino irritável etc..)? Não () / Sim () Se sim qual(is)? _____	
13. Quando você apresentou diagnóstico positivo para COVID-19 (Mês)? _____	
14. Qual teste para covid você realizou (ex. sorologia, teste rápido, PCR)? _____	
15. Você realizou tratamento medicamentoso para COVID-19? Sim () ; Não ()	
16. Se a resposta da pergunta anterior tiver sido SIM, por quantos dias você realizou tratamento? _____	
17. Se a resposta da 14 tiver sido SIM, quais medicamentos você utilizou? (Se possível dizer o nome e doses dos medicamentos). _____	
18. Caso tenha utilizado tratamento para COVID-19, ele foi prescrito por um médico? () Sim; () Não	
19. Você precisou interromper o tratamento para a COVID-19 devido a algum efeito colateral? Sim () / Não () . Se sim qual(is)? _____	

APÊNDICE B - escala de avaliação de sintomas gastrointestinais.

QUESTIONARIO 2 - ESCALA DE AVALIAÇÃO DE SINTOMAS GASTROINTESTINAIS (GSRG)

NOME DO PARTICIPANTE: _____ / TELEFONE: _____

Por favor, para cada questão dê uma nova de 0 a 7, conforme a escala a seguir:

1. Nenhum desconforto/ nenhuma vez
2. Desconforto mínimo/raras vezes
3. Desconforto leve/ pouquíssimas vezes
4. Desconforto moderado/ poucas vezes
5. Desconforto moderadamente severo/ algumas vezes
6. Desconforto forte/ muitas vezes
7. Desconforto muito forte/ muitíssimas vezes

Perguntas:

1. Você teve dores abdominais durante as ultimas duas semanas? (Dor se refere a todos os tipos de dores no estômago/intestino/barriga)

Resposta: _____; e durante o tratamento para COVID-19? Resposta: _____.

2. Você sentiu azia durante as ultimas duas semanas? (Por azia queremos dizer uma dor em queimação ou desconforto em seu peito).

Resposta: _____; e durante o tratamento para COVID-19? Resposta: _____.

3. Você sentiu refluxo ácido durante as ultimas duas semanas? (Por refluxo ácido queremos dizer regurgitação ou fluxo de fluido azedo ou amargo na boca)

Resposta: _____; e durante o tratamento para COVID-19? Resposta: _____.

4. Você sentiu dor de fome no estômago durante as ultimas duas semanas? (Esta sensação de estômago vazio está associada com a necessidade de comer entre as refeições)

Resposta: _____; e durante o tratamento para COVID-19? Resposta: _____.

5. Você sentiu náuseas durante as ultimas duas semanas? (Por náuseas queremos dizer uma sensação de mal estar iminente- parece que vai vomitar)

Resposta: _____; e durante o tratamento para COVID-19? Resposta: _____.

6. Seu estômago ou barriga roncou durante as duas ultimas semanas? (Ronco refere-se a barulhos ou ruídos no estômago)

Resposta: _____; e durante o tratamento para COVID-19? Resposta: _____.

7. Você sentiu o seu estômago cheio de ar durante as duas ultimas semanas? (Sentir o estômago cheio de ar refere-se ao inchaço no estômago ou barriga)

Resposta: _____; e durante o tratamento para COVID-19? Resposta: _____.

8. Você arrotou durante as últimas duas semanas? (Arrotar refere-se a trazer ar ou gás através da boca)

Resposta: _____; e durante o tratamento para COVID-19? Resposta: _____.

9. Você eliminou gases ou leve flatulência durante as duas ultimas semanas? (Eliminar gases ou flatulência refere-se à liberação de ar ou gás a partir do intestino)

Resposta: _____; e durante o tratamento para COVID-19? Resposta: _____.

10. Você teve constipação/prisão de ventre durante as duas últimas semanas? (Constipação refere-se a uma capacidade reduzida de defecar)

Resposta: _____; e durante o tratamento para COVID-19? Resposta: _____.

11. Você teve diarreia durante as duas ultimas semanas? (Diarreia refere-se a fezes moles ou liquidas frequentes)

Resposta: _____; e durante o tratamento para COVID-19? Resposta: _____.

12. Você teve/apresentou fezes moles durante as duas ultimas semanas? (Se as fezes foram alternadamente duras e moles, essa questão refere-se apenas ao quanto você se sentiu incomodado com as fezes moles)

Resposta: _____; e durante o tratamento para COVID-19? Resposta: _____.

13. Você teve/apresentou fezes duras durante as duas ultimas semanas? (Se as fezes foram alternadamente duras e moles, essa questão refere-se apenas ao quanto você se sentiu incomodado com as fezes duras)

Resposta: _____; e durante o tratamento para COVID-19? Resposta: _____.

14. Você sentiu uma necessidade urgente de evacuar durante as duas ultimas semanas? (Por necessidade urgente entenda-se necessidade de correr ao banheiro para defecar)

Resposta: _____; e durante o tratamento para COVID-19? Resposta: _____.

15. Ao ir ao banheiro durante as duas ultimas semanas, você teve a sensação de não esvaziar completamente o intestino? (A sensação de que depois de terminar uma defecação ainda há mais fezes que precisam ser eliminadas)

Resposta: _____; e durante o tratamento para COVID-19? Resposta: _____.

16. Você se lembra de apresentar com frequencia algum desses sintomas antes da COVID-19? Se sim quais e com que frequencia?

Resposta: _____.

APÊNDICE C - Termo de conhecimento livre e esclarecido (TCLE).



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA



Título do projeto: LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE SINTOMAS GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES TRATADOS PARA A COVID-19

Pesquisador responsável: Jand Venes Rolim Medeiros

Pesquisadores Participantes: Gabriella Pacheco

Instituição/Departamento: Universidade Federal do Piauí

Telefone para contato: (86 9986-2374) (Jand Venes Rolim Medeiros),

Email: jandvenes@ufpi.edu.br, gabrielapachec@ufpi.edu.br.

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar voluntariamente da Pesquisa "LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE SINTOMAS GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES TRATADOS PARA A COVID-19", sob a responsabilidade do pesquisador Jand Venes Rolim Medeiros, que tem por objetivo analisar a possível correlação entre o tratamento da COVID-19 e o desenvolvimento de distúrbios gastrointestinais. Mediante a sua autorização essa ligação será gravada. A pesquisa será realizada por meio de um questionário visando avaliar sintomas que o senhor (ra) possa ter desenvolvido após a COVID-19.

O estudo representa riscos mínimos para os participantes como desconforto ou constrangimento no momento de responder ao questionário. Tais riscos serão minimizados utilizando-se da total confidencialidade na realização da entrevista e esclarecendo aos participantes sobre os objetivos e benefícios do estudo. Também será esclarecido em todo momento que sua participação é voluntária e qualquer dúvida será esclarecida a qualquer momento, além de que fica livre ao participante a opção de desistência a qualquer momento.

Como benefício os resultados do estudo servirão para que as autoridades de saúde do município tenham conhecimento sobre a existência ou não dos efeitos colaterais no trato gastrointestinal dos medicamentos utilizados para tratamento da COVID-19, fomentando assim a elaboração e implementação de estratégias que visem reduzir esses efeitos colaterais. Os dados desse estudo serão utilizados para fins científicos e a identidade dos participantes será preservada.

Lembramos que o (a) Sr. (a) tem toda a liberdade para negar e/ou deixar de participar do estudo a qualquer momento sem ser punido, tendo a garantia de que todos os seus dados, assim como qualquer material coletado só serão utilizados neste estudo.

Todas as informações obtidas, serão analisadas em conjunto com as de outros voluntários, não sendo divulgada a sua identificação ou de outros pacientes em nenhum momento. Caso necessário, o Sr. (a) terá assistência constante durante o estudo, mesmo que ele termine ou seja interrompido.

Sr. (a) não receberá nenhuma compensação financeira relacionada à sua participação neste estudo. Da mesma forma, o Sr. (a) não terá nenhuma despesa pessoal, incluindo exames e consultas. Durante o período de sua participação, se houver qualquer despesa de sua parte, seja transporte ou alimentação, o (a) Sr. (a) será reembolsado (a). A qualquer momento, o (a) Sr. (a) poderá ter acesso a todas as informações obtidas a seu respeito e ao resultado do estudo e quando este for finalizado, o (a) Sr.(a) será informado(a) sobre os principais resultados e conclusões obtidos.

Em qualquer etapa do estudo, o Sr. terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os dados coletados estarão disponibilizados em um banco de dados e os questionários preservados por um período de 2 anos. Os resultados dos dados serão utilizados em artigo científico. O principal investigador é o pesquisador Jand Venes Rolim Medeiros, que pode ser encontrado no campus Ministro Reis Velloso, tendo por sede a Universidade Federal do Piauí, campus Ministro Reis Velloso, sob endereço Av. São Sebastião, Nossa Senhora de Fátima, 64200-020, Parnaíba, Brasil, com telefone para contato (86) 9986-2374 e endereço de email jandvenes@ufpi.edu.br.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa localizado na Av. São Sebastião, 2819 – Bloco 16 –

Página 1/2

**Sala 05 - Parnaíba/PI – CEP: 64202-020, em Parnaíba-PI, e-mail: cep.ufpi.cmr@gmail.com,
telefone: (86) 3323-5251.**

Esse termo foi elaborado em duas vias devidamente assinadas, sendo que uma ficará com o (a) Sr. (a) e a outra conosco. Ou no caso de ligação telefônica essa ligação ficará guardada por um período de dois anos para a segurança de ambas as partes.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo Pesquisa "LEVANTAMENTO EPIDEMIOLÓGICO SOBRE O DESENVOLVIMENTO DE SINTOMAS GASTROINTESTINAIS EM PACIENTES TRATADOS PARA A COVID-19". Eu discuti com o pesquisador JAND VENES ROLIM MEDEIROS ou GABRIELLA PACHECO, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido no meu atendimento neste serviço.

Data: ____/____/____

Nome do participante da pesquisa

Assinatura ou Consentimento verbal

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária, o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação neste estudo. Declaro ainda que me comprometo a cumprir todos os termos aqui descritos.

Data: ____/____/____

Nome do pesquisador

Assinatura

ANEXOS

ANEXO A - Parecer de aprovação no Comitê de ética em pesquisa.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS ADVERSOS NO TRATO GASTROINTESTINAL DO USO DA CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA, IVERMECTINA E/OU AZITROMICINA EM PACIENTES COM COVID-19

Pesquisador: JAND VENES ROLIM MEDEIROS

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 40153020.7.0000.5669

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNÁIBA - UFDPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.455.806

Apresentação do Projeto:

Trata-se de pesquisa intitulada EFEITOS ADVERSOS NO TRATO GASTROINTESTINAL DO USO DA CLOROQUINA/HIDROXICLOROQUINA, IVERMECTINA E/OU AZITROMICINA EM PACIENTES COM COVID-19, sob responsabilidade do Prof. Jand Venes Rolim Medeiros, e que tem como assistente de pesquisa a aluna Gabriella Pacheco.

Segundo o pesquisador, o aparecimento de sintomas gastrointestinais resultantes da utilização de medicamentos prescritos ou sem prescrição são frequentemente encontrados e estão correlacionados a altos custos médicos. Um melhor conhecimento sobre a possibilidade de patologia do trato gastrointestinal induzida por medicamentos, pelos médicos da atenção primária, melhoram o reconhecimento desses efeitos adversos, o atendimento e o prognóstico do paciente. Os sintomas de toxicidade medicamentosa são semelhantes aos encontrados em pacientes com COVID-19. No entanto, os estudos visando entender melhor a possível toxicidade gastrointestinal dos tratamentos utilizados para COVID-19 ainda são escassos. Diante disso, o pesquisador parte da hipótese que a utilização de associações medicamentosas para o tratamento da COVID-19 pode levar ao desenvolvimento de distúrbios do trato gastrointestinal.

Trata-se de um estudo epidemiológico transversal analítico e quantitativo, onde se pretende caracterizar a possível correlação entre a utilização de medicamentos para o tratamento da COVID-19 e o desenvolvimento de sintomas gastrointestinais.

Endereço: Av. São Sebastião, 2819 - Bloco 16 - Sala 05
Bairro: Reis Velloso **CEP:** 64.202-020
UF: PI **Município:** PARNÁIBA
Telefone: (86)3323-5251 **E-mail:** cep.ufdpar@gmail.com



UFPI - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS
MINISTRO REIS VELLOSO



Continuação do Parecer: 4.455.806

Para realização do estudo serão incluídos duzentos e vinte pacientes com idade superior a dezoito anos, residentes na macrorregião litorânea do Piauí que tiveram diagnóstico positivo para COVID-19 a pelo menos 15 dias. A população do estudo/amostra será calculada por meio da amostragem aleatória simples, permitindo examinar um número menor da população fonte, em consideração às limitações de ordem econômica que restringem a realização do censo (KLEIN; BLOCH, 2009; TORRES; MAGNANINI; LUIZ, 2009). No cálculo da amostra, utilizou-se estimativa de prevalência de COVID-19 no Piauí. Assim, utilizou-se a prevalência de 17,37%, com base nos dados epidemiológicos da Secretaria de saúde do estado do Piauí (SESAPI). Os participantes serão recrutados a partir dos dados do Hospital Estadual Dirceu Arcoverde (HEDA) e Fundação Municipal de Saúde de Parnaíba (FMS), onde será coletada uma lista com os nomes e telefones dos homens e mulheres cadastrados com diagnóstico positivo para COVID-19, para posterior realização do sorteio aleatório dos participantes do estudo, com a finalidade de aplicar os instrumentos da pesquisa.

Para a coleta dos dados, será utilizado um instrumento contendo duas partes: a primeira destinada aos dados sócio-demográficos, doenças existentes e uso de medicamentos e a segunda parte contendo o questionário Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), na sua versão validada em português Brasileiro (SOUZA et al., 2016). Os dados serão organizados em tabelas e gráficos, e serão tabulados pelo programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 20.0. e posteriormente discutidos de acordo com a literatura específica. Para a estatística descritiva será calculada a frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão. Para análise do questionário GSRS será utilizado o teste de probabilidade exata de Fisher e o teste de Wilcoxon. Os dados serão considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

Objetivo da Pesquisa:

O estudo apresenta como objetivo primário avaliar por meio de um levantamento epidemiológico se os medicamentos utilizados para tratamento da COVID-19 levam ao desenvolvimento de distúrbios gastrointestinais.

Como objetivos secundários são descritos:

- Avaliar se há diferença no desenvolvimento de sintomas gastrointestinais entre a quantidade de pacientes com COVID-19 que receberam tratamento versus pacientes que não receberam tratamento pra COVID-19;
- Analisar quais medicamentos foram mais utilizados no tratamento para COVID-19 e quais os responsáveis pelo desenvolvimento de distúrbios gástricos.

Endereço: Av. São Sebastião, 2819 - Bloco 16 - Sala 05

Bairro: Reis Velloso

CEP: 64.202-020

UF: PI

Município: PARNAIBA

Telefone: (86)3323-5251

E-mail: cep.ufdpar@gmail.com



UFPI - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS
MINISTRO REIS VELLOSO



Continuação do Parecer: 4.455.806

- Analisar quais foram os sintomas gastrointestinais mais frequentes em pacientes tratados para a COVID-19 e se os sintomas gerados foram de curto ou médio prazo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador, o estudo representa riscos mínimos para os participantes como desconforto ou constrangimento no momento de responder ao questionário. Tais riscos serão minimizados utilizando-se da total confidencialidade na realização da entrevista e esclarecendo aos participantes sobre os objetivos e benefícios do estudo. Também será esclarecido em todo momento que sua participação é voluntária e qualquer dúvida será esclarecida a qualquer momento. Além disso, será esclarecido aos participantes que os mesmos podem desistir da pesquisa em qualquer momento do seu andamento.

Como benefícios, os resultados do estudo servirão para que as autoridades de saúde do município tenham conhecimento sobre a existência ou não dos efeitos colaterais no trato gastrointestinal dos medicamentos utilizados para tratamento da COVID-19, fomentando assim a elaboração e implementação de estratégias que visem reduzir esses efeitos colaterais, levando a uma melhoria no prognóstico da doença e reduzindo os gastos públicos que poderiam vir a surgir futuramente pelo surgimento de sintomas gastrointestinais crônicos em pacientes que utilizaram tratamento medicamentoso para COVID-19. Os dados desse estudo serão utilizados para fins científicos e a identidade dos participantes será preservada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo traz uma temática importante acerca dos efeitos gastrointestinais de medicações comumente utilizadas no tratamento da COVID-19. Os objetivos estão claros e encadeados com a metodologia. O cronograma de execução está coerente ao processo de apreciação e aprovação por este comitê e o currículo do pesquisador evidencia sua experiência na área.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos obrigatórios foram apresentados pelo pesquisador.

Recomendações:

Recomendamos que a execução do estudo observe as medidas sanitárias decorrentes da pandemia de COVID-19.

Endereço: Av. São Sebastião, 2819 - Bloco 16 - Sala 05

Bairro: Reis Velloso

CEP: 64.202-020

UF: PI

Município: PARNAIIBA

Telefone: (86)3323-5251

E-mail: cep.ufdpar@gmail.com



UFPI - UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ - CAMPUS
MINISTRO REIS VELLOSO



Continuação do Parecer: 4.455.806

Em atenção ao previsto na resolução 466/12, o pesquisador deverá incluir no item riscos, bem como no TCLE a garantia de atendimento a danos diretos e indiretos, imediatos e tardios, pelo tempo que for necessário a danos decorrentes da participação na pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não tendo sido observadas inadequações no projeto apresentado, consideramos que o mesmo esteja situado dentro de preceitos básicos da ética nas pesquisas que envolvem seres humanos. Desta forma, consideramos o projeto apto à execução.

Considerações Finais a critério do CEP:

Sr. Pesquisador,

Em cumprimento ao previsto na Resolução 466/12, o CEP-UFDPar aguarda o envio dos relatórios parciais e final da pesquisa, elaborados pelo pesquisador, bem como informações sobre sua eventual interrupção e sobre ocorrência de eventos adversos.

Ainda, para assegurar o direito do participante e preservar o pesquisador, revela-se importante alertar que o TCLE deverá ser rubricado em todas as suas folhas, tanto pelo participante quanto pelo pesquisador, devendo ser assinado na última folha.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1629723.pdf	14/11/2020 15:38:58		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tclealterado.docx	14/11/2020 15:38:24	GABRIELLA PACHECO	Aceito
Outros	CARTADEENVIODEPENDENCIAS.doc	14/11/2020 15:33:37	GABRIELLA PACHECO	Aceito
Outros	curriculojandvenes.pdf	14/11/2020 15:30:51	GABRIELLA PACHECO	Aceito

Endereço: Av. São Sebastião, 2819 - Bloco 16 - Sala 05

Bairro: Reis Velloso

CEP: 64.202-020

UF: PI

Município: PARNÁIBA

Telefone: (86)3323-5251

E-mail: cep.ufdpar@gmail.com

Continuação do Parecer: 4.455.806

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuenciainstituicao.heda.jpeg	14/11/2020 15:19:01	GABRIELLA PACHECO	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	14/09/2020 11:59:57	GABRIELLA PACHECO	Aceito
Outros	cartadeencaminhamentocepufdpar.doc	11/09/2020 14:31:34	GABRIELLA PACHECO	Aceito
Outros	termodeconfidencialidade.doc	11/09/2020 14:30:11	GABRIELLA PACHECO	Aceito
Outros	questionariosintomas.docx	11/09/2020 14:28:56	GABRIELLA PACHECO	Aceito
Outros	questionariosociodemografico.docx	11/09/2020 14:28:26	GABRIELLA PACHECO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetodetalhado.docx	11/09/2020 14:26:06	GABRIELLA PACHECO	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	11/09/2020 14:25:01	GABRIELLA PACHECO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	DeclaracoesdosPesquisadores.docx	11/09/2020 14:24:21	GABRIELLA PACHECO	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	11/09/2020 14:21:41	GABRIELLA PACHECO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PARNAIBA, 11 de Dezembro de 2020

Assinado por:

Baldomero Antonio Kato da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Av. São Sebastião, 2819 - Bloco 16 - Sala 05

Bairro: Reis Velloso

CEP: 64.202-020

UF: PI

Município: PARNAIBA

Telefone: (86)3323-5251

E-mail: cep.ufdpar@gmail.com