



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

**ANÁLISE DE CASOS DE HEPATOTOXICIDADE EM PACIENTES
INTERNADOS COM COVID - DESCRIÇÃO DE FÁRMACOS USADOS E
COMORBIDADES**

SALVADOR - BA

2023

**ANÁLISE DE CASOS DE HEPATOTOXICIDADE EM PACIENTES
INTERNADOS COM COVID - DESCRIÇÃO DE FÁRMACOS USADOS E
COMORBIDADES**

Anteprojeto de pesquisa apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no componente Introdução à Metodologia da Pesquisa (IMP).

Orientador(a): Pedro Flávio Costa Motta

SALVADOR

2023

EQUIPE DE PESQUISA:

Marina Mastique Ázaro e Pedro Flávio Costa Mota

RESUMO

Introdução: A pandemia do novo Coronavírus com início em 2020 trouxe consigo diversos problemas e desafios, como a dificuldade na obtenção de tratamento e, conseqüentemente, elevado número de óbitos. Dessa forma, a busca por uma terapia eficaz fez com que vários medicamentos já utilizados em outras doenças passassem a ser investigados e reposicionados para uso “*off-label*” na prática clínica e possível toxicidade desses fármacos e a conseqüente lesão hepática medicamentosa tornou-se uma pauta importante. **Objetivo:** Descrever os fármacos utilizados e as comorbidades em pacientes internados com Covid e com aumento de transaminases em um hospital de referência em covid-19. **Metodologia:** Estudo observacional, transversal, descritivo e analítico. Foram incluídos pacientes adultos e idosos, homens e mulheres, com diagnóstico de COVID-19 na enfermaria e UTI de referência do Hospital Geral Ernesto Simões Filho (HGESF), local onde foi feita a coleta de dados de modo que as variáveis analisadas foram: idade sexo, medicações em uso, comorbidades, níveis de enzimas hepáticas (TGO, TGP) e desfecho clínico (alta, óbito ou transferência), através da plataforma digital do hospital Ernesto Simões Filho, a AGHuse, de modo que os prontuários eletrônicos dos pacientes internados durante as duas primeiras ondas da pandemia do Covid-19 foram utilizados para a coleta de dados. **Resultado:** Foram estudados 47 pacientes sendo a maioria do sexo masculino (28 pacientes – 59%), com idade média de 55,82 anos. Destes, 33 pacientes eram do grupo caso (pacientes com alterações de transaminases) e 14 do grupo controle (sem alteração da transaminase). Não foi encontrado associação entre os fármacos administrados durante a internação com a elevação de transaminases, bem como não foi observado relação entre a elevação de transaminases com desfechos negativos (óbito ou transferência) ou relação com as comorbidades analisadas. **Conclusão:** A elevação de transaminase em paciente internados com Covid-19 não está associada aos fármacos utilizados bem como com os desfechos observados.

Palavras-chave: Covid-19. Fármacos. Hepatotxicidade.

ABSTRACT

Introduction: The COVID-19 pandemic that started in 2020 brought with it several problems and challenges, such as the difficulty in obtaining treatment and, consequently, a high number of deaths. Therefore, the search for an effective therapy has led several drugs that were already used in other diseases to be investigated and repurposed for "off-label" use in clinical practice, and the possible toxicity of these drugs and the consequent drug-induced liver injury has become an important issue. **Objective:** To describe the drugs used and comorbidities in hospitalized patients with COVID-19 and increases in transaminases in a COVID-19 reference hospital. **Methodology:** Observational, cross-sectional, descriptive, and analytical study. Adult and elderly patients, men, and women, diagnosed with COVID-19 in the ward and ICU of the General Hospital Ernesto Simões Filho (HGESF) reference were included in the study. Data were collected on age, sex, medications in use, comorbidities, levels of liver enzymes (AST, ALT), and clinical outcome (discharge, death, or transfer) through the hospital's digital platform, AGHuse, using the electronic medical records of patients admitted during the first two waves of the COVID-19 pandemic. **Result:** Forty-seven patients were studied, with the majority being male (28 patients - 59%), with a mean age of 55.82 years. Of these, 33 patients were in the case group (patients with transaminase abnormalities) and 14 were in the control group (without transaminase abnormalities). No association was found between the drugs administered during hospitalization and the elevation of transaminases, and no relationship was observed between the elevation of transaminases and negative outcomes (death or transfer), or comorbidities analyzed. **Conclusion:** The elevation of transaminases in hospitalized patients with COVID-19 is not associated with the drugs used, as well as with the observed outcomes.

Keywords: Covid-19. Drugs. Hepatotoxicity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
DM	Diabetes mellitus
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
LSN	Limite superior da normalidade
OMS	Organização Mundial da Saúde
TGO	Transaminase glutâmica oxalacética
TGP	Alanina-aminotransferase
UTI	Unidade de terapia intensiva
WHO	<i>World Health Organization</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVO	10
2.1 Geral	10
2.2 Específicos	10
3 REVISÃO DE LITERATURA	11
3.1 Considerações gerais sobre o Covid-19- Definição e cronologia	11
3.2 Medicações utilizadas para o tratamento dos pacientes infectados pelo covid-19	11
3.3 Lesão hepática no COVID 19	13
3.3.1 Lesão hepática induzida por fármacos no cenário do Covid-19	14
4 MÉTODOS	16
4.1 Desenho do estudo	16
4.2 Local do estudo	16
4.3 Amostra a ser estudada	16
4.4 Instrumentos de coleta de dados	16
4.5 Variáveis do estudo	17
4.6 Plano de Análise Estatística	17
5 RESULTADOS	19
5.1 Caracterização da amostra	19
5.2 Característica da amostra de acordo com os casos e os controles	21
5.3 Comparação dos fármacos utilizados no grupo caso e no grupo controle	22
5.4 Avaliação dos desfechos clínicos dos pacientes do grupo caso-contrôle em relação aos fármacos utilizados	24
6. DISCUSSÃO	26
7. CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32

1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, surgiu em Wuhan na China, os primeiros casos registrados da síndrome respiratória aguda SARS-CoV-2, que logo se alastrou mundialmente tornando-se uma ameaça na saúde global.¹ Dentre suas peculiaridades destaca-se a presença de diversos casos assintomáticos em contrapartida com a grande capacidade letal em alguns infectados, sendo os principais sintomas característicos de pneumonia: tosse, febre, dispneia e desaturação, podendo, no entanto, apresentar outros sintomas inespecíficos e em diferentes órgãos.^{1,2}

Dentro do cenário brasileiro, o primeiro caso reportado ocorreu no dia 25 de fevereiro de 2020.³ Dados atualizados de 31 de março de 2022 mostram que somente no Brasil o número de casos confirmados já atingiu cerca de 29,95 milhões de infectados, dos quais mais de 660 mil casos resultaram em óbito, fazendo com que o Brasil ficasse em segundo lugar em número de casos mundialmente.⁴ Durante este período, observou-se dois picos na mortalidade: a primeira e a segunda onda que ocorreram, respectivamente, em meados de 2020 e abril de 2021, período em que ainda não havia ampla cobertura vacinal.

5

Assim, diante de um cenário novo e repleto de incertezas, diversas terapias medicamentosas foram testadas em pacientes infectados com Covid-19 no intuito de reduzir o número de casos complicados e, conseqüentemente, a mortalidade.⁶ Todavia, a maior parte das drogas que foram utilizadas para o tratamento e profilaxia da Covid-19 não possuíam respaldo científico para tal e levando em consideração que muitas destas foram auto administradas em larga escala de maneira profilática, a possível toxicidade desses fármacos e a conseqüente lesão hepática medicamentosa deve ser um tema a se chamar atenção.^{7,8}

Diante disso, surge a hipótese de que o uso de certos medicamentos no tratamento precoce do COVID-19 pode estar relacionado com quadros leves de hepatotoxicidade. Assim, visto que este ainda é um assunto com carência de literaturas científicas, através desse estudo observacional pretende-se descrever esta relação, tendo como objetivo aumentar o conhecimento sobre o uso desses fármacos e seus efeitos sobre o fígado em pacientes infectados pela Covid-19.

2. OBJETIVO

2.1 Geral

Descrever o perfil dos pacientes com Covid-19 internados em hospital público no que diz respeito as medicações utilizadas, comorbidades associadas e desfechos.

2.2 Específicos

- Analisar as alterações laboratoriais das transaminases causadas pelo uso de fármacos utilizados no tratamento da infecção do Covid-19
- Comparar os fármacos utilizados em pacientes que tiveram elevação das transaminases com os pacientes que não tiveram elevações de transaminases
- Avaliar os desfechos clínicos dos pacientes do grupo caso e do grupo controle em relação aos fármacos utilizados

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Considerações gerais sobre o Covid-19 - Definição e cronologia

Por definição, o coronavírus é um vírus zoonótico, um RNA vírus da ordem Nidoviales, da família Coronaviridae a qual contém diversos vírus causadores de doenças respiratórias como o alfa coronavírus HCoV-229E e alfa coronavírus HCoV-NL63, beta coronavírus HCoV-OC43 e beta coronavírus HCoV-HKU1, além dos causadores da síndrome respiratória do oriente médio e síndrome respiratória aguda grave, respectivamente o SARS-CoV e MERS-CoV. Além desses vírus supracitados, em 2019 a família Coronaviridae recebeu mais um componente, o Sars-cov-2, responsável por causar a Covid-19.⁹

O primeiro caso dessa patologia foi identificado em dezembro de 2019 em Wuhan, na China no qual foi descrito como um novo patógeno capaz de causar pneumonia, sendo de maneira provisória nomeado 2019-nCoV pela organização mundial da saúde. No entanto, após análise da filogenia, taxonomia e prática estabelecida do novo vírus, este foi renomeado em fevereiro de 2021, Sars-Cov-2.²

No dia 11 de março de 2020, a WHO (World Health Association), declarou oficialmente a pandemia do Covid-19 e desde então essa doença vem acumulando milhares de infectados, dos quais muitos casos resultaram em óbito.⁴ No cenário nacional, o Brasil se destacou mundialmente por ser o segundo país com maior incidência de Covid-19, o que acabou por gerar sérios problemas no sistema de saúde nacional.⁴

3.2 Medicamentos utilizadas para o tratamento dos pacientes infectados pelo covid-19

O enorme número de casos, sistema de saúde, emergências e UTIs lotadas e um assustador aumento no índice de mortalidade causada pelo vírus do Covid-19, motivou médicos, pesquisadores e cientistas ao redor do mundo em uma busca incessante por possíveis tratamentos de sucesso para o combate do coronavírus.¹⁰ Assim, com a crescente necessidade de oferecer algo à população, vários medicamentos já utilizados em outras doenças passaram a ser investigados e até reposicionados para uso “*off-label*” na prática clínica na tentativa de encontrar resultados positivos para o tratamento dos sintomas da Covid-19.¹⁰

Dentre esses medicamentos reposicionados para o uso no tratamento da Covid-19, destaca-se alguns grupos específicos:¹¹

- (1) Antivirais (remdesivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir, triazavirina e umifenovir)
- (2) Antibióticos (azitromicina e ceftriaxona)
- (3) Antimaláricos (hidroxicloroquina)
- (4) Imunomoduladores agentes (tocilizumab e esteróides como dexametasona)
- (5) medicamentos antipiréticos (acetaminofeno)
- (6) outros tratamentos adjuvantes como sulfato de zinco e vitamina C

Dessa maneira, diante de um enorme aumento nas vendas, somado com um uso “*off-label*” desses medicamentos sem a comprovação científica necessária, cresceu também complicações derivadas destes fármacos tais como a automedicação, a resistência bacteriana e as reações adversas, inclusive a possível lesão hepática.⁷

3.3 Lesão hepática no COVID-19

O padrão da lesão hepática consiste em aumento de TGO/TGP e diminuição menos frequente da albumina sérica, aumento da bilirrubina total, gamaglutamiltransferase (gama GT) e fosfatase alcalina, cujo padrões de anormalidade são: TGP >40 U/L, TGO >40 U/L, gama-glutamiltransferase (GGT) >49 U/L, fosfatase alcalina (ALP) >135 U/L e bilirrubina total (TBIL) >17,1 Imol/L.¹²

Assim, de acordo com a OMS pode-se classificar a hepatotoxicidade em diferentes graus através do valor da alanina-aminotransferase: grau I (leve) - $\leq 2,5$ vezes o valor no limite superior do normal; grau II (leve) - 2,6-5,0 vezes o valor no limite superior do normal; grau III (moderado) - 5-10 vezes o valor no limite superior do normal; grau IV (grave) - >10 vezes o valor no limite superior do normal.¹³

Nesse contexto de alterações hepáticas, a esteatose microvesicular, fibrose portal, infiltrado inflamatório no lobo hepático e ductular e necrose hepática aguda multifatorial podem surgir como achados histopatológicos dessa condição.⁸

Diante disso, o padrão de anormalidade hepática deve ser um fator a se chamar atenção, já que a presença de algumas alterações pode aumentar as chances de o paciente necessitar de cuidados mais intensos. Além disso, essas alterações hepáticas podem estar associadas a piora do quadro clínico, maior dificuldade no manejo do tratamento e, também, o aumento do risco de mortalidade.⁸

A lesão hepática associada ao Covid-19 foi relatada em 20 a 46,9% dos pacientes infectados, principalmente naqueles com quadros mais complicados, ou seja, de moderado à grave¹⁴. Ela é definida como qualquer dano que ocorreu no fígado causado pela ação do próprio vírus no organismo (invasão direta do vírus às células do fígado através do receptor ACE2), por uma resposta

inflamatória exagerada do paciente levando a fibrose e disfunção do órgão, bem como pelo tratamento oferecido para os infectados por meio do uso de diversos medicamentos.¹⁵

3.3.1 Lesão hepática induzida por fármacos no cenário do Covid-19

A lesão hepática induzida por fármacos tornou-se uma questão importante a ser investigada durante a pandemia do Covid-19 devido ao enorme uso de medicações que não seguem terapias e posologias previamente testadas cientificamente pela indústria farmacêutica usadas de forma profilática e terapêutica em larga escala.⁷ Como por exemplo, algumas terapias de antivirais, antibióticos e anti-inflamatórios, consideradas possivelmente eficazes para o tratamento da covid-19 e prescritas para uma grande quantidade de pacientes críticos como oseltamivir, arbidol, lopinavir, ritonavir, azitromicina e hidroxicloroquina podem levar a uma função hepática anormal.¹⁶

Esse padrão de anormalidade pode ser gerado pela elevação de enzimas hepáticas tanto de maneira assintomática ou se manifestar na forma de uma hepatite aguda. Além disso, outro aspecto a se chamar atenção é a dosagem do fármaco utilizada, visto que, na tentativa de tratar a infecção pelo Sars-Cov2, muitas vezes eram utilizadas doses muito elevadas e não testadas cientificamente para aquela finalidade, além do aumento significativo da automedicação que, frequentemente, não obedecia às orientações adequadas no que tange as dosagens. Diante disso, o dano hepático no contexto da Covid também pode estar relacionado com superdosagens (como doses elevadas de paracetamol).¹⁷

Assim, a lesão hepática induzida por fármacos consiste em uma ação adversa ao uso de medicamentos e, levando em consideração que pacientes internados em emergência e UTI com quadros complicados de infecção pelo Sars-CoV-2,

utilizaram um número considerável de fármacos, estes são mais propensos a desenvolver tal lesão.⁸ Diante disso, é importante o conhecimento sobre quando considerar a presença de lesão hepática induzida por drogas, seguindo os seguintes critérios:⁸

1. Há elevação da TGP cinco vezes acima do limite superior da normalidade (LSN);
2. Aumento da TGP $> 3 \times$ LSN com aumento da bilirrubina $> 2 \times$ LSN com ou sem alteração dos níveis de fosfatase alcalina ou com sinais hepáticos

Mesmo com baixa incidência, importantes causas de falência hepática estão associadas a essa condição muitas vezes levando a desfechos desfavoráveis que vão desde uma alteração da função hepática como a necessidade de transplante ou até mesmo a morte. Em pacientes com quadros complicados de coronavírus, a lesão hepática durante esse processo pode dificultar o manejo farmacológico além de prolongar o tempo de internação (o que durante as duas ondas da pandemia foi um grande problema diante da escassez de disponibilidade de leitos hospitalares).¹⁷

Portanto, torna-se importante uma análise mais atenciosa acerca de possíveis lesões hepáticas induzidas por medicamentos utilizados no tratamento de pacientes infectados por Covid-19.

4. MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Estudo observacional, transversal, descritivo e analítico

4.2 Local do estudo

Hospital Geral Ernesto Simões Filho (HGESF). O HGESF conta com 162 leitos inscritos no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) atendendo as especialidades de Clínicas Médica, Cirúrgica e Ortopédica; Cirurgia Vascular, Cirurgia Crânio-Facial, UTI Adulto, todas em urgência e emergência. O HGESF foi um dos hospitais de referência no atendimento ao COVID-19 em Salvador-BA.

4.3 Amostra a ser estudada

Foram incluídos pacientes adultos e idosos, homens e mulheres, com diagnóstico de COVID-19 na enfermaria e UTI de referência do HGESF.

Os pacientes foram divididos em dois grupos:

- Grupo caso: pacientes com TGO e/ou TGP atingindo 3 vezes o nível da normalidade
- Grupo controle: pacientes com TGO e TGP dentro dos valores de normalidade

4.3.1 Critérios de inclusão: Pacientes com valores das transaminases relatadas no prontuário.

4.3.2 Critérios de exclusão: Ausência de informações sobre qualquer uma das variáveis nos prontuários (sexo, idade, local de internamento- UTI/enfermaria), medicações em uso, comorbidades, níveis de enzimas hepáticas e desfecho clínico, além de pacientes que tinham doença hepática prévia.

4.4 Instrumentos de coleta de dados

Através da plataforma digital do Hospital Geral Ernesto Simões Filho, a AGHuse, os prontuários eletrônicos dos pacientes internados durante as duas primeiras ondas da pandemia do Covid-19 foram utilizados para a coleta de dados. Tal

plataforma só pôde ser acessada através dos computadores da própria instituição mediante a usuário e senha pessoal do orientador da pesquisa. Os dados dos prontuários foram coletados por meio de uma ficha estruturada pelo próprio pesquisador com todas as variáveis do estudo. Por sua vez, esses dados foram armazenados em uma tabela do Programa Excel, e este documento foi arquivado em uma pasta do notebook da pesquisadora principal e do orientador que só permite acesso por senha pessoal. Os casos foram identificados por números, portanto, nenhum paciente teve sua identidade violada. Esses dados ficarão arquivados por um período de cinco anos, e serão descartados após este período.

4.5 Variáveis do estudo

As variáveis que serem utilizadas para o estudo e análise da pesquisa:

- Idade
- Sexo
- Medicações em uso
- Comorbidades
- Níveis de enzimas hepáticas (TGO, TGP)
- Desfecho clínico (alta, óbito ou transferência)

4.6 Plano de Análise Estatística

Foram realizadas análises descritivas, utilizando-se tabelas com número absoluto (n) e frequência relativa (%) para variáveis categóricas e medidas de tendência central e de dispersão para variáveis quantitativas a depender da sua distribuição normal ou não. Para tanto, foram utilizados o teste de

KolmogorovSmirnov, bem como a análise do histograma para determinar o tipo de distribuição das variáveis. Dessa forma, para descrição das variáveis contínuas foram utilizadas média +/-, desvio padrão (DP), para as que apresentaram distribuição normal; e mediana +/-, intervalo interquartil (IQ) para as variáveis com distribuição não normal. Para a elaboração dos resultados foi utilizado para a comparação das populações do grupo caso e controle o teste não-paramétrico Quiquadrado.

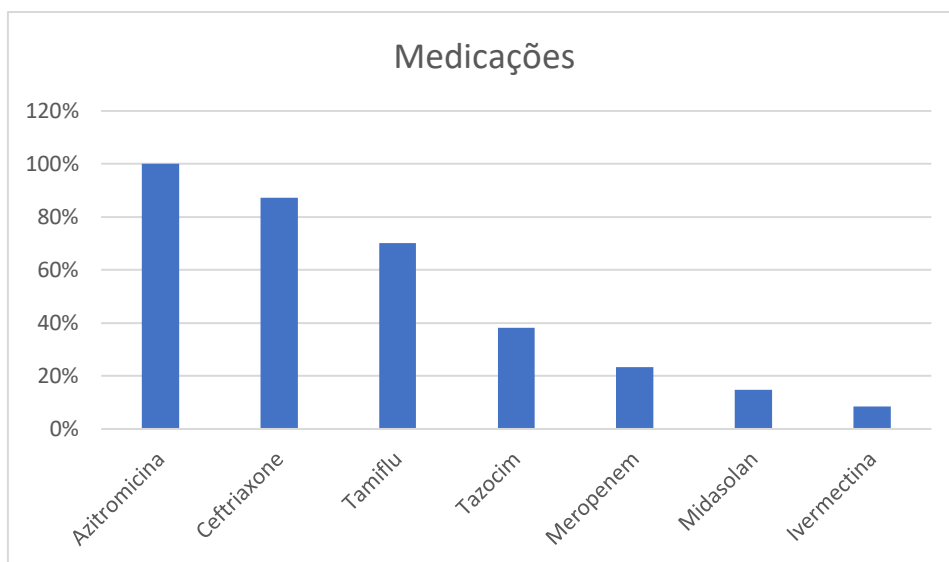
5. RESULTADOS

5.1 Caracterização da amostra geral

Foram estudados 47 pacientes, sendo a maioria do sexo masculino (28 pacientes – 59%), com idade média de $55,82 \pm 16,88$ anos. Trinta e três pacientes eram do grupo caso (pacientes com alterações de transaminases) e 14 do grupo controle (sem alteração da transaminase).

Dentre as medicações mais utilizadas durante o período de internação, se observou que 100% dos pacientes usaram a azitromicina, enquanto a ceftriaxone e o tamiflu foram utilizados por 41 (87,2%) pacientes e 33 (70,2%) pacientes, respectivamente. Sendo assim, essas 3 medicações foram as mais utilizadas e 29 (61,7%) pacientes utilizaram-nas em associação. (gráfico 1) Foi observado que 42 (89,4%) pacientes necessitaram de oxigênio durante o seu período de internação.

Gráfico 1 – Medicações utilizadas durante a internação para tratamento de + Covid-19

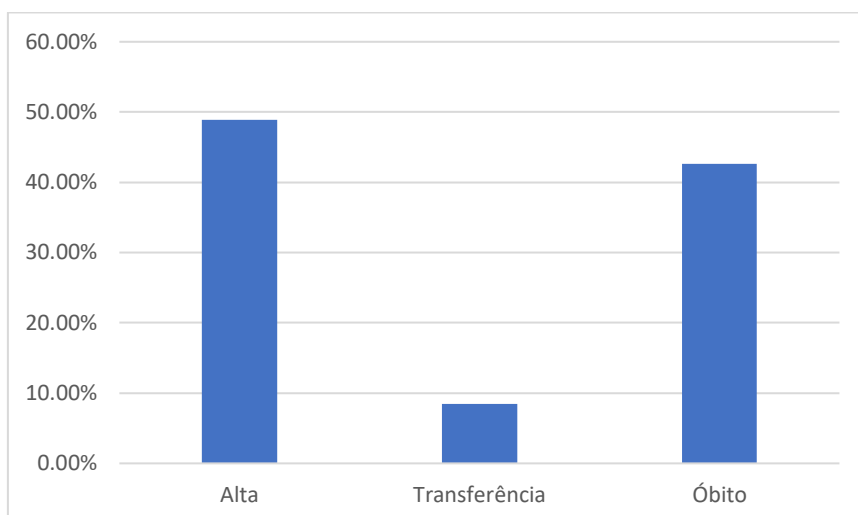


Fonte: próprio autor

Em relação a comorbidades, 16 pacientes não apresentavam nenhuma das doenças analisadas (hipertensão arterial, diabetes e obesidade). Já no que diz

respeito ao desfecho estudado (alta, transferência e óbito), 23 (48,9%) pacientes receberam alta hospitalar como pode ser observado no gráfico 2.

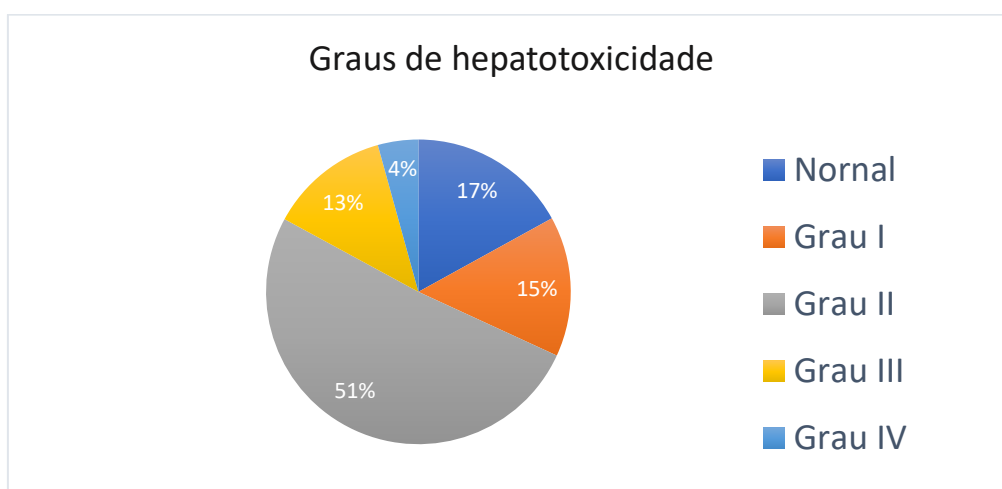
Gráfico 2: Desfecho dos pacientes internados devido a infecção pelo SARS-Covid 19



Fonte: próprio autor

A amostra total (caso + controle) apresentou TGO com mediana de 117 U/L (IIQ de 39-185) e TGP com mediana de 136 U/L (IIQ de 47-181). De modo que a hepatotoxicidade grau II foi a mais prevalente entre os pacientes (24 pacientes- 51,1%), como pode ser observado no gráfico 3.

Gráfico 3: Graus de hepatotoxicidade dos pacientes internados devido a infecção pelo SARS-Covid 19



Fonte: próprio autor

5.2 Característica da amostra de acordo com os casos e os controles

Em relação ao grupo caso, a idade média foi de 54,45 anos e 21 pacientes eram do sexo masculino, sendo que 30 (90,9%) pacientes utilizaram oxigênio durante a sua internação. Além disso, apresentavam TGO e TGP com medianas de 135 U/L (IQ: 216,5-107,5) e 169 U/L (IQ: 201-145,5), respectivamente. No que diz respeito as comorbidades desse grupo, 12 (36,36%) pacientes não apresentavam hipertensão arterial, diabetes ou obesidade. Por sua vez, no que diz respeito ao grupo controle, a idade média foi de 59 anos, não havendo diferença em relação ao gênero e 12 (85,7%) deles precisaram de oxigênio. Em relação a dosagem de TGO e TGP, as medianas deste grupo foram, respectivamente, de 22 U/L (IQ: 39-20) e 34,5 U/L (IQ: 46,25-23,75). Além disso, 8 (57,1%) dos pacientes do grupo controle apresentavam hipertensão arterial, 4 (28,6%) tinham diabetes, enquanto 2 (14,3%) eram obesos.

Em ambos os grupos, as drogas mais utilizadas foram azitromicina, seguido de ceftriaxone e tamiflu, sendo que 29 (61,7%) dos pacientes utilizaram-nas em associação. Além disso, observamos que no grupo caso, 51,6% (17 pacientes) apresentaram desfechos que consideramos negativos, isto é, foram a óbito ou transferidos. Por sua vez, no grupo controle, metade dos pacientes tiveram alta. As características dos grupos caso e controle encontram-se descritas na tabela 1.

Tabela 1 – Características do grupo caso e controle.

Variáveis	Controle (14 pacientes) n (%)	Caso (33 pacientes) n (%)
Sexo		
Feminino	7 (50)	12 (36,4)
Masculino	7 (50)	21 (63,6)
Desfecho		
Alta	7 (50,0)	16 (48,5)
Óbito	5 (35,7)	15 (45,5)
Transferência	2 (14,3)	2 (6,10)

Tabela 1 – Características do grupo caso e controle.

Variáveis	Controle (14 pacientes) n (%)	Caso (33 pacientes) n (%)
Necessidade de oxigênio	12 (85,7)	30 (90,9)
Medicamentos		
Azitromicina	14 (100)	33 (100)
Ceftriaxone	10 (71,4)	31 (93,9)
Tamiflu	10 (71,4)	23 (69,7)
Tazocim	5 (35,7)	13 (39,4)
Meropenem	3 (21,4)	8 (24,2)
Midasolan	2 (14,3)	5 (15,2)
Ivermectina	1 (7,10)	3 (9,10)
Comorbidades		
HAS	4 (28,6)	5 (15,1)
DM	0	5 (15,1)
Obesidade	0	1 (3,03)
HAS e DM	3 (21,4)	3 (9,09)
HAS e obesidade	1 (7,14)	3 (9,09)
Obesidade e DM	1 (7,14)	1 (3,03)
HAS, obesidade e DM	0	3 (9,09)
Níveis de transaminases		
TGO (mediana)	22,0	135
IQ		(216,5-107,5)
TGP (mediana)	34,5	169
IQ		(201-145,5)

Fonte: próprio autor

n = número; HAS = hipertensão arterial sistêmica; TGO = Transaminase glutâmico-oxalacética; TGP = Transaminase glutâmica pirúvica

5.3 Comparação dos fármacos utilizados no grupo caso e no grupo controle

Não foram observadas diferenças entre as drogas utilizadas e alteração de transaminase (Tabela 2) entre os grupos estudados. Além disso, foi observado que a presença ou não de comorbidades (HAS, diabetes e obesidade) também não se associou a alterações nas dosagens de TGO e TGP (Tabela 3).

Tabela 2- Relação entre as drogas utilizadas durante a internação e os níveis de transaminases

Medicamentos	Controle (14 pacientes) n (%)	Caso (33 pacientes) n (%)	P valor *
Azitromicina			
Sim	14 (100)	33 (100)	
Não	0	0	
Ceftriaxone			0,056
Sim	10 (71,4)	31 (93,9)	
Não	4 (66,7)	2 (33,3)	
Tamiflu			1,00
Sim	10 (71,4)	23 (69,7)	
Não	4 (28,6)	10 (71,4)	
Tazocim			1,00
Sim	5 (35,7)	13 (39,4)	
Não	9 (32,1)	19 (67,9)	
Meropenem			1,00
Sim	3 (21,4)	8 (24,2)	
Não	11 (30,6)	25 (69,4)	
Midazolan			1,00
Sim	2 (14,3)	5 (15,2)	
Não	12 (30,0)	28 (70,0)	
Ivermectina			1,00
Sim	1 (7,10)	3 (9,10)	
Não	13 (30,2)	30 (69,8)	

Fonte: próprio autor; *Teste de Fisher; n = número

Tabela 3: Relação entre as comorbidades dos pacientes e os níveis de transaminases

Comorbidades	Controle 14 pacientes n (%)	Caso 33 pacientes n (%)	P valor *
HAS			0,530
Sim	8 (36,4)	14 (63,6)	
Não	6 (26,1)	17 (73,9)	

Tabela 3: Relação entre as comorbidades dos pacientes e os níveis de transaminases

Comorbidades	Controle 14 pacientes n (%)	Caso 33 pacientes n (%)	P valor *
Diabetes			1,00
Sim	4 (28,6)	10 (71,4)	
Não	10 (32,3)	21 (67,7)	
Obesidade			0,47
Sim	2 (20,0)	8 (80,0)	
Não	12 (34,3)	23 (65,7)	

Fonte: próprio autor

*Teste de Fisher; n = número

Ademais, como pode ser visto na Tabela 4, não foi encontrada associação entre os níveis de transaminases e o desfecho do paciente, ou seja, os pacientes com transaminases elevadas do grupo caso não tiveram números estatisticamente maiores de desfecho negativo (óbito ou transferência).

Tabela 4: Relação entre o nível de transaminases e o desfecho do paciente

Variáveis	Controle 14 pacientes n (%)	Caso 33 pacientes n (%)	P valor *
Desfechos			0,605
Óbito	5 (35,7)	15 (45,5)	
Transferência	2 (14,3)	2 (6,10)	
Alta	7 (50,0)	16 (48,5)	

Fonte: próprio autor

*Teste Qui quadrado; n = número

5.4 Avaliação dos desfechos clínicos dos pacientes do grupo caso-controle em relação aos fármacos utilizados

Foi observado que os pacientes que usaram os fármacos Meropenem e Midazolan tiveram, na sua maioria, desfecho negativo (óbito e/ou transferência).

Tabela 5: Influência das drogas utilizadas durante a internação de pacientes com diagnóstico de COVID-19 sobre o desfecho

Medicamentos	Alta n (%)	Desfecho negativo n (%)	P valor *
Azitromicina	23 (48,9)	24 (51,1)	
Ceftriaxone	20 (48,8)	21 (51,2)	1,00
Tamiflu	15 (45,5)	18 (54,5)	0,53
Tazocim	6 (33,3)	12 (66,7)	0,13
Meropenem	2 (18,2)	9 (81,8)	0,036
Midazolan	0	7 (100)	0,009
Ivermectina	3 (75,0)	1 (25,0)	0,35

Fonte: próprio autor

*Teste de Fisher; n = número; desfecho negativo= óbito e transferência

6. DISCUSSÃO

No presente estudo foi observado que todos os pacientes internados no Hospital Ernesto Simões por Covid-19 da amostra fizeram uso de antibióticoterapia durante o período de internação, sendo a mais utilizada a azitromicina seguido da ceftriaxona, estando esse cenário condizente com o encontrado em outros hospitais brasileiros.¹⁸ Nesse contexto, é importante salientar que o estudo foi feito com dados de prontuários de pacientes acometidos durante a primeira e segunda onda da covid-19, quando ainda não se tinham informações e embasamentos científicos definidos para o manejo da infecção emergente. No entanto, embora tenha havido uma ampla utilização desses fármacos no período inicial da infecção pelo coronavírus, não foi reconhecido pelo Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, a eficácia e segurança que justificasse o amplo uso de tais medicações.

Nessa atmosfera, muitas drogas usadas no tratamento do Covid-19 são potencialmente hepatotóxicas e isso, somado ao uso de polifármacos e o estado pró-inflamatório em que o paciente infectado já estava inserido, aumenta ainda mais as chances de injúrias no fígado induzidas por drogas¹⁹. No entanto, no estudo presente, não identificamos relação entre as drogas utilizadas e elevação das transaminases TGO e TGP entre o grupo caso e controle.

Em relação a azitromicina, todos os pacientes da amostra fizeram uso desse fármaco durante o período de internação e, dessa forma, pela impossibilidade de comparação, não foi possível analisar o seu efeito sob a elevação das enzimas hepáticas. Por sua vez, o estudo de Delgado, A et al. 2021¹⁹ que analisou o efeito de diversas drogas sobre o fígado, mostrou a azitromicina como o segundo medicamento que mais provocou aumentos agudos, transitórios e assintomáticos nos níveis séricos de TGP em 1 a 2% dos pacientes (ficando atrás somente do remdesivir, droga que não foi utilizada no nosso hospital de

referência), evidenciando, dessa forma, que é uma complicação possível, mas rara, do uso dessa medicação.

No que diz respeito a ivermectina, esse medicamento é um antiparasitário que foi amplamente utilizado durante as duas ondas do Covid-19. Embora seja uma droga considerada relativamente segura quando usada para o seu objetivo primário (ação antiparasitária), o seu consumo de maneira inapropriada, como o uso de doses superiores às preconizadas ou até de maneira repetitiva e sem supervisão médica adequada, pode gerar consequências para o organismo, tais como a neurotoxicidade e hepatotoxicidade, tópico explorado no estudo de Sabaini et al.²⁰ Assim, por mais que no presente estudo a administração desse fármaco não demonstrou diferença entre os grupos estudados, ao comparar o seu uso com o aumento das transaminases, ainda assim observamos que três pacientes do grupo caso que usaram esse fármaco tiveram as transaminases elevadas em comparação com um único paciente pertencente ao grupo controle. Dessa forma, é válido ressaltar que, possivelmente, não observamos diferença nos níveis de transaminases com o uso da ivermectina em decorrência do pequeno tamanho amostral estudado, impossibilitando, portanto, a manifestação do efeito hepatotóxico dessa droga. Além disso, como não tivemos acesso às informações precisas sobre o tempo da utilização, tanto da ivermectina como das demais drogas administradas a cada paciente, os dados analisados podem refletir resultados de um curto período de exposição a esses fármacos, insuficiente para provocar algum dano hepático digno de nota.

Ainda de acordo com o estudo de perfil epidemiológico dos pacientes hospitalizados em hospital de referência da rede pública de saúde em Barbacena, estudo publicado na Revista Médica de Minas Gerais (RMMG) em 2022¹⁸, entre as comorbidades mais prevalentes estavam a HAS e DM, presentes em 58,13% e 28,13%, respectivamente. Esse achado está em consonância com as características demonstradas no boletim epidemiológico brasileiro e na nossa amostra, onde DM, HAS e obesidade foram comorbidades que estavam presentes em grande parte dos pacientes internados devido a

infecção pelo coronavírus no Hospital Ernesto Simões. Isso, provavelmente reflete um estado de maior estresse sistêmico pelas lesões decorrentes dessas doenças à longo prazo e devido a uma provável tendência de menor reposta imunitária ao novo vírus circulante, levando, portanto, a internação dos pacientes com essa infecção. No entanto, no presente estudo foi observado que as alterações nas dosagens de transaminases não se associaram, especificamente, com a presença ou não das comorbidades analisadas.

No que diz respeito ao desfecho (alta/óbito/transferência), não encontramos associação entre elevação de transaminases e pior resultado clínico, isto é, número elevados de óbitos ou transferências para outra unidade hospitalar, refletindo possivelmente o achado de Delgado, A. et al: Esses autores perceberam que o aumento de transaminases secundário a injúria hepática era normalmente transitório e autolimitado ao período da internação e alta do paciente, não impactando de forma importante em um pior desfecho ¹⁹. No entanto, esse mesmo estudo demonstrou que os pacientes com elevação de transaminases decorrente da injúria hepática induzida pelas drogas utilizadas, tiveram um período de hospitalização mais prolongado, apesar dessa alteração não afetar significativamente no desfecho final. Além disso, em seu estudo publicado na *World J Gastroenterology* em 2020, Yang RX et al¹⁶ observaram que a elevação das transaminases secundária a lesão hepática induzida por drogas ocorreu mais frequentemente em pacientes com doenças hepáticas prévias, como hepatite B ou hepatite C. Por sua vez, nenhum paciente da nossa amostra apresentou dados no prontuário que indicasse a presença de hepatite prévia, o que pode ter contribuído para que não houvesse associação entre piores desfechos e elevação de enzimas hepáticas, ressaltando que a maioria dos nossos pacientes apresentavam grau de hepatotoxicidade leve.

Ademais, os pacientes que fizeram uso de meropenem e midazolam tiveram mais desfechos negativos (óbito e transferência) do que aqueles que não foram expostos a esses fármacos. O midazolam é um benzodiazepínico que possui efeito sedativo, sendo um dos medicamentos mais utilizados para sedação em procedimentos como a intubação orotraqueal. ²¹ Dessa forma, como os pacientes entubados normalmente apresentavam quadros de maior gravidade,

consequentemente também possuíam maiores números de desfechos negativos, como foi o observado no estudo de Mallmann TY et al. 2022, o qual mostrou que a mortalidade dos pacientes submetidos a intubação orotraqueal foi de 70%.²² No que tange o meropenem, esse fármaco é um carbapenêmico de amplo espectro largamente prescrito para pacientes sépticos graves em terapia intensiva, sendo assim, como era um medicamento normalmente utilizado em pacientes em estágios de grande gravidade é de se esperar que encontrássemos uma associação entre a sua utilização e desfechos negativos. Além disso, esse achado também pode ter relação com o que Liu et al. 2021 descreveu na sua coorte feita de pacientes com COVID-19 internados no Hospital Renmin da Universidade de Wuhan, no qual encontrou que o meropenem estava associado ao aumento de mortalidade desses pacientes, mostrando que o tal fármaco pode não ser a primeira escolha para uso de antibiótico empírico em pacientes com COVID-19.²³

Embora na nossa amostra a maioria dos pacientes evoluíram para alta hospitalar, não apresentando um comprometimento grave da sua função hepática possivelmente pela ausência de doenças hepáticas prévias e uso de drogas por um período não prologado, não podemos deixar de considerar que a injúria hepática pode ser consequência, tanto do próprio Sars-Cov-2 quanto pela indução de certos fármacos que foram habitualmente usados na tentativa de tratamento dessa infecção. Dessa forma, é importante que ocorra uma monitorização mais atenta da função hepática nos pacientes com Covid-19 que apresentam quadros de doença hepática prévia em uso de polifármacos. Por fim, demais estudos que abordem a lesão hepática induzida por drogas comumente utilizadas no tratamento precoce da Covid-19 são necessários.

O presente estudo possui limitações, sendo a principal delas o pequeno tamanho amostral, o que dificulta uma visão mais ampla e fidedigna dos resultados gerados. Além disso, a análise de dados de apenas uma unidade hospitalar pode não corresponder ao universo de pacientes hospitalizados devido a infecção pela coronavírus, determinando assim mais uma limitação a ser considerada. Da

mesma forma, a análise retrospectiva e a qualidade das informações escritas, muitas vezes sem informações completas e claras, podem ter comprometido nossa análise.

7. CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos no presente estudo, conclui-se as drogas mais utilizadas nos pacientes internados no Hospital Ernesto Simões durante a pandemia do Covid-19 foram a azitromicina, ceftriaxone e tamiflu, enquanto as comorbidades mais frequentemente vistas foram HAS, DM e obesidade. Ademais, no que tange os desfechos clínicos, a maioria dos pacientes evoluíram para alta hospitalar. Além disso, não foi encontrada relação entre a elevação de transaminases e o uso de fármacos, bem como com a presença de desfechos negativos (alta ou óbito), possivelmente pelas elevações transitórias dessas enzimas hepáticas. Além disso, a utilização de fármacos em pacientes sem doenças hepáticas prévias provavelmente contribuiu para os resultados encontrados.

REFERÊNCIAS

1. Boeckmans J, Rodrigues RM, Demuyser T, Piérard D, Vanhaecke T, Rogiers V. COVID-19 and drug-induced liver injury: a problem of plenty or a petty point? *Archives of Toxicology* [Internet]. 2020;94(4):1367–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02734-1>
2. Fan Z, Chen L, Li J, Cheng X, Yang J, Tian C, et al. PANCREAS , BILIARY TRACT , AND LIVER Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* [Internet]. 2020;18(7):1561–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.002>
3. Burki T. COVID-19 in Latin America. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(5):547–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30303-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30303-0)
4. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Our World in Data Latest About Donate All charts Sustainable Development Goals Tracker Articles by topic Search... Coronavirus By country Data explorer Deaths Cases Tests Hospitalizations Vaccinations Mortality risk Excess mortality Policy responses [Internet]. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
5. Epidemiológico B, Vinícius Araújo Fraça G, Carolina de Medeiros F, Matheus Bremm J, Souza Rocha M, Fernandes Santos Alves R, et al. SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DA COVID-19. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
6. Falcão MB, de Góes Cavalcanti LP, Filgueiras Filho NM, Antunes de Brito CA. Case report: Hepatotoxicity associated with the use of hydroxychloroquine in a patient with COVID-19. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020;102(6):1214–6.
7. Keshtkar-Jahromi M, Bavari S. Perspective piece a call for randomized controlled trials to test the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine as therapeutics against novel coronavirus disease (COVID-19). *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020;102(5):932–3.
8. Ortiz GX, Lenhart G, Becker MW, Schwambach KH, Tovo CV, Blatt CR. Drug-induced liver injury and COVID-19: A review for clinical practice. *World Journal of Hepatology*. 2021;13(9):1143–53.
9. Lima CMA de O. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). *Radiologia Brasileira*. 2020;53(2):5–6.
10. Furlan L, Caramelli B. The regrettable story of the “Covid Kit” and the “Early Treatment of Covid-19” in Brazil. *The Lancet Regional Health - Americas*

- [Internet]. 2021;4(August):100089. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100089>
11. Abubakar AR, Sani IH, Godman B, Kumar S, Islam S, Jahan I, et al. Systematic review on the therapeutic options for COVID-19: Clinical evidence of drug efficacy and implications. *Infection and Drug Resistance*. 2020;13:4673–95.
 12. Cai Q, Huang D, Yu H, Zhu Z, Xia Z, Su Y, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *Journal of Hepatology* [Internet]. 2020;73(3):566–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.006>
 13. Who (1992) International Monitoring of Adverse Reactions to Drugs: Adverse Reaction Terminology. WHO Collaborating Center for International Drug Monitoring, Uppsala Sweden.
 14. Sodeifian F, Seyedalhosseini ZS, Kian N, Eftekhari M, Najari S, Mirsaeidi M, et al. Drug-Induced Liver Injury in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Frontiers in Medicine*. 2021;8(September).
 15. Metawea MI, Yousif WI, Moheb I. COVID 19 and liver: An A–Z literature review. *Digestive and Liver Disease*. 2021;53(2):146–52.
 16. Yang RX, Zheng RD, Fan JG. Etiology and management of liver injury in patients with COVID-19. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(32):4753–62.
 17. Vitiello A, la Porta R, D’Aiuto V, Ferrara F. The risks of liver injury in COVID-19 patients and pharmacological management to reduce or prevent the damage induced. *Egyptian Liver Journal*. 2021;11(1).
 18. Wanzellott AR, Domingues JM, Possa MS, Néri SCR, Nascimento TF, Bello CMM, et al. Perfil epidemiológico das hospitalizações por Covid-19 em hospital de referência da rede pública de saúde em Barbacena. *Revista Médica de Minas Gerais*. 2022;32(Supl 06):54–64.
 19. Delgado A, Stewart S, Urroz M, Rodríguez A, Borobia AM, Akatbach-Bousaid I, et al. Characterisation of drug-induced liver injury in patients with covid-19 detected by a proactive pharmacovigilance program from laboratory signals. *J Clin Med*. 2021;10(19).
 20. Sabaini ED bó, Leite NS, Antônio L, Filho F. Potencial toxicológico e uso indiscriminado de antiparasitários em tempos de pandemia do SARS-CoV-2 : Uma revisão narrativa Toxicological potential and indiscriminate use of antiparasitics at SARS-CoV-2 pandemic times : A narrative review 1 Graduandas do. *Health and Biosciences*. 2022;3:18–41.
 21. Gehrke L, Oliveira RP, Becker M, Friedman G. Diazepam or midazolam for orotracheal intubation in the ICU? *Rev Assoc Med Bras*. 2015;61(1):30–4.
 22. Mallmann TY, et al. taxa de mortalidade e complicações após intubação orotraqueal no covid-19 em pacientes do hospital Getúlio Vargas. *Anais do Congresso de Iniciação Científica da UFAM. Anais...Manaus (AM) UFAM*, 2021.
 23. Liu C, Wen Y, Wan W, Lei J, Jiang X. Clinical characteristics and antibiotics treatment in suspected bacterial infection patients with COVID-19. *Int*

Immunopharmacol [Internet]. 2021;90(September 2020):107157. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107157>