



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**  
**FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA BÁSICA E APLI-**  
**CADA**

**VINÍCIUS EDUARDO PIMENTEL**

**O desbalanço de CD36 e CD14 está correlacionado com os ní-**  
**veis de acetilcolina, de mediadores lipídicos e com a gravidade**  
**em pacientes infectados com SARS-CoV-2.**

**RIBEIRÃO PRETO**  
**2023**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM IMUNOLOGIA BÁSICA E APLICADA

**VINÍCIUS EDUARDO PIMENTEL**

O desbalanço de CD36 e CD14 está correlacionado com os níveis de acetilcolina, de mediadores lipídicos e com a gravidade em pacientes infectados com SARS-CoV-2.

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção de grau de Mestre em Ciências

RIBEIRÃO PRETO, SÃO PAULO  
2023

**Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.**

PIMENTEL, Vinícius Eduardo

O desbalanço de CD36 e CD14 está correlacionado com os níveis de acetilcolina, de mediadores lipídicos e com a gravidade em pacientes infectados com SARS-CoV-2. Ribeirão Preto, 2023.

352 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Imunologia Básica e Aplicada.

Orientador: Faccioli, Lúcia Helena

1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. CD14. 4. CD36. 5. Acetilcolina. 6. Mediadores lipídicos.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
POST-GRADUATE PROGRAM IN BASIC AND APPLIED IMMUNOLOGY

## MASTER'S THESIS

Expertise:

**Immunology**

Presented by:

**Vinícius Eduardo Pimentel**

Dissertation submitted for the degree of:

**Master of Science**

The imbalance of CD36 and CD14 correlates with acetylcholine levels, lipid mediators and severity in patients infected with SARS-CoV-2.

El desequilibrio entre CD36 y CD14 se correlaciona con los niveles de acetilcolina, los mediadores lipídicos y la gravedad en pacientes infectados por SARS-CoV-2.

Le déséquilibre entre CD36 et CD14 est en corrélation avec les taux d'acétylcholine, les médiateurs lipidiques et la gravité de la maladie chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2..

RIBEIRÃO PRETO, SÃO PAULO  
2023



**Nome: PIMENTEL, Vinícius Eduardo**

**Título: O desbalanço de CD36 e CD14 está correlacionado com os níveis de acetilcolina, de mediadores lipídicos e com a gravidade em pacientes infectados com SARS-CoV-2.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção de grau de Mestre em Ciências

Aprovado em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### **BANCA EXAMINADORA**

#### **EXAMINADOR I**

Prof (a). Dr (a).:

Instituição:

Julgamento: \_\_\_\_\_

#### **EXAMINADOR II**

Prof (a). Dr (a).:

Instituição:

Julgamento: \_\_\_\_\_

#### **EXAMINADOR III**

Prof (a). Dr (a).:

Instituição:

Julgamento: \_\_\_\_\_

#### **PRESIDENTE DA BANCA**

Prof (a). Dr (a).:

Instituição:

Julgamento: \_\_\_\_\_

**DECLARAÇÃO**

**DECLARAÇÃO DE VERACIDADE DAS INFORMAÇÕES APRESENTADAS E  
TERMO DE ISENÇÃO DA FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ES-  
TADO DE SÃO PAULO.**

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Inflamação e Imunologia das Parasitoses do Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – FCFRP USP, sob coordenação da Profa. Dr. Lúcia Helena Faccioli, com o apoio financeiro das agências de fomentos e instituições listadas na seção Apoio & Suporte Financeiro.

**PARA OS DEVIDOS FINS,**

Eu, VINÍCIUS EDUARDO PIMENTEL, brasileiro, biomédico e aluno de pós-graduação do Programa de Imunologia Básica e Aplicada da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, inscrito no NUSP 11522987, portador da cédula de identidade do estado de São Paulo nº 44.979.320-5 e inscrito no CPF/MF sob o nº 421.538.718-32, **DECLARO**, para fins de direito, sob as penas da lei e das punições éticas, que as informações, metodologias, resultados e todo texto presentes nesta dissertação são verdadeiros e autênticos, fiéis à verdade e condizentes com a realidade da época.

**E AFIRMO QUE,**

As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade do(s) autor(es) e não necessariamente refletem a visão da FAPESP.

**BEM COMO,**

Prometo, com máximo de minhas capacidades, manter a integridade em meu relacionamento com o conhecimento, meus métodos e os resultados de minha pesquisa. Mantendo a os mais altos padrões éticos, ilibando-os de quaisquer manipulações, omissões, inverdades, tendências, vieses, ideologias, plágios e todas as demais irresponsabilidades éticas praticáveis, atestando com meu juramento, verossímil, que meus resultados apresentam com todo o rigor a verdade e nada mais que a verdade.

**ISTO POSTO,**

Fico ciente através desse documento que a falsidade dessa declaração configura crime ou incorrência previsto no Código Penal Brasileiro e/ou nos Códigos de Ética que

possam a este trabalho serem atribuídos, passível de apurações nas formas da Lei e de processos internos, bem como o enquadramento como Litigância de Má Fé.

**E POR EFEITO,**

Comprometo-me, por meio deste termo, em atualizar as informações prestadas, nos casos que incorram ou induzam em erro ou viés, tão logo eu tome conhecimento.



---

Vinícius Eduardo Pimentel  
NUSP 11522987



---

Profa. Dra. Lúcia Helena Faccioli  
Orientadora

## DEDICATÓRIA

“O amor supera a justiça. Justiça é dar ao outro o que é dele. Amor é dar ao outro o que é meu.”

(Joseph Aloisius Ratzinger, BENEDICTVS PP XVI)

Dedico este Trabalho,

### **A Deus,**

Se nesta singela hora da minha vida olho para os poucos anos que percorri e a lapidação da pedra bruta que se faz em mim todos os dias, como primeira coisa vejo quantas razões tenho para agradecer. Agradeço antes de tudo ao próprio Deus, o dispensador de todo bom dom, que me doou a vida e me guiou através de vários momentos de confusão; levantando-me sempre toda vez que começava a escorregar e dando-me sempre novamente a luz da sua face.

Retrospectivamente vejo e compreendo que mesmo os trechos obscuros e cansativos deste caminho foram para a minha salvação e que justamente neles Ele me guiou bem pelo seu Santo Espírito, concedeu e concede-me, mesmo não sendo merecedor, os seus dons. A Fortaleza, que me sustenta na coragem necessária para enfrentar minhas vulnerabilidades e com meu caráter, dar-lhe bom testemunho. A Sabedoria, que me permite experimentar, saborear e julgar retamente as coisas divinas e naturais. A Ciência, que aperfeiçoa minha inteligência, que revela a verdade e suas complexidades, que sustenta nossas habilidades e os avanços progressivos em todas as áreas, a fim de proteger toda a vida. O Conselho, que me permite ensinar os conhecimentos da sabedoria e da ciência, e as virtudes da caridade e amor ao próximo. O Entendimento, que torna minha inteligência capaz de entender intuitivamente as verdades reveladas e naturais. A Piedade, que me proporciona salutareos frutos, empatia e fraternidade. O Temor de Deus, que me faz praticar com sinceridade de coração, o maior de todos os mandamentos, ao amor.

A sua *dextra*, misericordiosa, que me sustenta e que em sua grande benevolência não permitiu que eu morresse, mas sim que vivesse.

### **A Maria Santíssima,**

Que, pelos méritos de Jesus Cristo, em vossos gloriosos títulos de Aparecida e de Fátima, derrama inúmeros benefícios sobre mim. Pelos benefícios que todos os dias recebo de vossas mãos maternais. Ao advogar em meu favor, acolhe-me debaixo de vosso poderoso amparo, socorre-me em minhas necessidades e com vossa poderosa intercessão fortalece-me em minha fraqueza.

### **Aos meus pais e meus avós,**

Que me doaram a vida e que, à custa de grandes sacrifícios, com o seu amor me prepararam uma morada que, com seus ensinamentos, iluminam todos os meus dias até

hoje. A lúcida fé de minha mãe e minha avó me ensinou, a crer, e junto ao meu pai e avô, como sempre foram firmes em meio a todas as minhas formações, desde a infância até as minhas atuais aquisições científicas; suas profundas devoções e a grande bondade de minha família representam uma herança à qual jamais poderei agradecer suficientemente.

### **As vítimas da COVID-19,**

A todos os participantes que doaram voluntariamente amostras que permitiram a realização deste estudo.

Aos nossos mortos, especialmente aos fiéis defuntos, que Deus possa lhe dar o descanso eterno, a iluminação da luz perpétua, a memória e a paz. E Aos vitimados, sobreviventes, sequelados ou não, a solidariedade, a perseverança e a resiliência. Jamais nos esqueceremos os tenebrosos dias que nos afligiram. Todas as vidas são memórias que não se apagarão.

### **Aos profissionais da saúde e cientistas,**

Em especial aos enfermeiros, técnicos e auxiliares de enfermagem. Aos médicos, biomédicos, farmacêuticos, fisioterapeutas e tantos outros profissionais que se aplicaram a prestar o serviço à vida, o correto serviço, com ética, com evidência científica, com humanidade.

Aos pesquisadores nacionais, que mesmo sob enorme pressão, conseguiram contribuir com suas vidas para avançar o conhecimento sobre a doença, elaborações e aperfeiçoamento de protocolos, diagnósticos e tratamentos, que graças às parcerias e iniciativas da comunidade científica mundial, conseguimos em tempo recorde produzir uma vacina segura e eficaz, conseguimos estabelecer muito mais pontes e desvencilhar os muros, passando a transmitir dados de pesquisas em tempo real, deixando de lado, algo raro, o ego e a vaidade, unidos todos em um propósito comum.

### **Aos meus professores,**

A todos meus educadores e professores, desde o jardim de infância, que de algum modo contribuíram nesta *asperis lapidis personam*.

# **AGRADECIMENTOS**

**“Construímos muros demais e pontes de menos.”**

(Isaac Newton)

## AOS MEUS FAMILIARES

Por sempre me apoiarem, incentivarem meus estudos, serem minhas bases e fonte de força. Por estarem sempre prontos quando precisei, por me auxiliarem de todas as formas possíveis e impossíveis, por me amarem incondicionalmente, por acreditarem em mim. Por todos os ensinamentos que fizeram de mim, o cidadão e ser humano que sou hoje,

Magda Michele B. B. Pimentel

*Mãe*

Jair B. Pimentel

*Pai*

Maria Inês de Fátima B. Barboza

*Avó*

Luiz Carlos Romano

*Avô*

Kelvin Pasqualini

*Namorado*

Bruna Bueno Barboza Romano

*Tia*

Anderson Coelho

*Tio*

Ignez Pariz Barboza

*Bisavó – In memoriam †*



Ao Consórcio de Laboratórios de Pesquisa e Estudos em COVID-19 da Universidade de São Paulo – IMUNOCOVID, constituído além da Universidade de São Paulo, pela Universidade Federal de São Carlos e pela Universidade Federal de Goiás:

### **Professores doutores:**

Lúcia H. Faccioli;

Carlos A. Sorgi;

Cristina R. B. Cardoso;

Marcelo Dias-Baruffi;

Vânia L. D. Bonato;

Ana P. M. Fernandes;

Angelina L. Viana;

Isabel K. F. M. Santos;

### **Aos pós-graduandos:**

Vinícius E. Pimentel;

Pedro V. da Silva-Neto;

Diana M. Toro;

Camilla N. S. Oliveira;

Thais Canassa De Leo;

Cassia F. S. L. Dias;

Jamille G. M. Argolo;

Ângelo A. F. Júnior;

### **A equipe técnica:**

Lilian C. Rodrigues;

Viviani N. Takahashi;

Cristiane M. Milanezi;

### **Aos demais colaboradores:**

Fernando C. Vilar;

Fátima M. Ostini;

Omar Feres;

Augusto M. Degiovani;

Alessandro P. de Amorim;

Gilberto G. Gaspar;

Dayane P. da Silva;

Debora C. Nepomuceno;

José J. R. da Rocha;

Leticia F. Constant;

Marley R. Feitosa;

Rafael C. da Silva;

Rita C. C. Barbieri;

Rogério S. Parra;

### **Aos colaboradores:**

Sandra R. C. Maruyama;

Luiz Gustavo Gardinassi;

### **Aos pós-doutorandos:**

Malena M. Pérez;

Carlos A. Fuzo;

Camila O. S. Souza;

Thais F. C. Fraga-Silva;

### **Aos graduandos:**

Jonatan C. S. de Carvalho;

Ingryd Carmona-Garcia;

Nicola T. Neto;

Ana C. Xavier;

Giovanna S. Porcel;

Kamila Zaparoli;

Caroline T. Garbato;

Isabelle C. Guarneri;

## AOS MEUS PROFESSORES

Pela minha formação, evolução e lapidação. Por todo o esforço e dedicação para me moldarem profissionalmente e cientificamente,

Prof. Dr. Ademilson Panunto Castelo;	Profa. Dra. Alexandra Ivo de Medeiros;
Prof. Dr. Armindo Antônio Alves	Profa. Dra. Beatriz Rossetti Ferreira;
Prof. Dr. Carlos Arterio Sorgi	Profa. Dra. Cleni M. M. Machado;
Prof. Dr. Célio Lopes Silva;	Profa. Dra. Cristina R. B. Cardoso;
Prof. Dr. Dario Simões Zamboni;	Profa. Dra. Daniela Carlos Sartori;
Prof. Dr. Eduardo Antônio Donadi;	Profa. Dra. Fabiani Gai Frantz;
Prof. Dr. Fausto Bruno Almeida Reis;	Profa. Dra. Gláucia M. T. dos Santos;
Prof. Dr. Fernando de Queiroz Cunha;	Profa. Dra. Isabel K. F. Miranda Santos;
Prof. Dr. Geraldo A. Silva Passos Junior;	Profa. Dra. Kelen C. R. M. de Farias;
Prof. Dr. João Santana da Silva;	Profa. Dra. Lucia Helena Faccioli;
Prof. Dr. Luiz Tadeu Moraes Figueiredo;	Profa. Dra. Maria Carolina O. Rodrigues;
Prof. Dr. Marcelo Dias Baruffi;	Profa. Dra. Maria Esméria C. Amaral;
Prof. Dr. Maurício Ventura Mazzi	Profa. Dra. Sandra Yasuyo Fukada Alves;
Prof. Dr. Ricardo Tostes Gazzinelli;	Profa. Dra. Vanessa Carregaro Pereira;
Prof. Dr. Rodrigo Guerino Stabeli;	Profa. Dra. Vânia Luiza Deperon Bonato;
Prof. Dr. Thiago Mattar Cunha;	

## AOS AMIGOS

Dispensando aqui meus agradecimentos, cada um que possui seu nome listado aqui sabe a maneira como qual me ajudou. Contudo, não posso furtar-me de deixar meu registro especial ao meu irmão afetivo Vitor F. R. Pizzuto, que mesmo não compartilhando os mesmos genes e sangue, há 20 anos compartilhamos nossa cumplicidade, fraternidade e companheirismo.

Diana Mota Toro	Lilian Cataldi Rodrigues	Talícia Santos
Guilherme Alves	Malena Martinez Pérez	Verônica Franzolini
Jonatan C. S. de Carvalho	Nathalia Carvalho	Vitor F. R. Pizzuto
Lana L. Roel	Pedro V. da Silva Neto	
Letícia Franco	Renata Barbieri	

## AOS QUE ME AUXILIARAM

Os meus mais sinceros agradecimentos a todos que de certa forma contribuíram para minha formação, seja ela em minha vida pessoal ou em minha vida profissional. Cada pessoa aqui citada, contribuiu com um tijolo em minha construção, com uma martelada na talha para a lapidação de minha pedra bruta.

Além de meus familiares, eles estiveram comigo nos momentos mais difíceis e nos mais felizes. Estiveram comigo quando estava à beira da morte, quando entubado por COVID-19, até minha recuperação. Em nome de Marta, Grasiela, Dra. Yasmin e Dr. Fernando, registro meu especial agradecimento equipe da UETDI do HC FMRP USP, por todos os cuidados ofertados a mim durante a internação, e principalmente a Profa. Dra. Lúcia, Profa. Dra. Cristina e Prof. Dr. Fernando, por todas as articulações realizadas em prol de minha saúde. Deixo aqui também meus agradecimentos, novamente, a minha família, especialmente a minha mãe Magda, minha avó Fátima, ao meu namorado Kelvin por todo apoio dado durante esta fase tão difícil e a todos aqueles que oraram, rezaram e mandaram boas energias pela minha recuperação.

Registro meus agradecimentos aos meus médicos e psicólogos, que me auxiliaram a manter a sanidade mental durante esta jornada e não perder meu réu primário.

Aos que auxiliaram em meu mestrado, seja ela de qualquer forma, deixo os meus sinceros agradecimentos. Vocês contribuíram para a construção do que hoje sou. Principalmente a Profa. Dra. Lúcia, que sendo minha orientadora, me conduziu e conduz para minha evolução profissional e pessoal. Em reciprocidade, arduamente me suportou e também não perdeu seu réu primário, algo digno de nota. Sua orientação foi ímpar, pude aprender e estar com uma das mais prestigiadas cientistas do Brasil e do mundo, com e adquirir um pouco de seu vasto conhecimento.

\*\*

FRANCISCVS PONTIFEX MAXIMVS  
*Papa Francisco*

\*\*

Andreza Mota  
*Advogada*  
Caroline Fontanari  
*Técnica – FCFRP USP*  
Cardeal Dom Odilo Pedro Scherer, S.J.  
*Cardeal Arcebispo Metropolitano de São Paulo*  
Diana Mota Toro  
*Doutoranda – FCFRP USP e UFAM*  
Dom Moacir Silva, S.J.C.  
*Arcebispo Metropolitano de Ribeirão Preto*  
Dom Orlando Brandes, C.Ss.R.  
*Arcebispo Metropolitano de Aparecida*  
Dr. Fernando C. Vilar  
*Infectologista – UETDI HC FMRP USP*  
Dr. Lucas Agra  
*Infectologista – UETDI HC FMRP USP*  
Dr. Lucas Volpe  
*Psicólogo*  
Dr. Pedro Leme  
*Psiquiatra*

Dra. Heloisa Mian Vilela  
*Psiquiatra*  
Dra. Jéssica Barbosa  
*Psicóloga*  
Dra. Lilian Cataldi Rodrigues  
*Técnica Especialista – FCFRP USP*  
Dra. Malena Martínez Perez  
*Pós-doutoranda – FCFRP USP*  
Dra. Nathalia Carvalho  
*Pós-doutoranda – FCFRP USP*  
Dra. Samira Ubaid Girioli  
*Cardiologista*  
Dra. Yasmin Saab Messias  
*Residente em Infectologia – HC FMRP USP*  
Fabiana Barbosa  
*Pedagoga e Administradora*  
Flávia B. S. M. Bernache  
*Advogada*  
Gabriela Pires  
*Advogada*  
Grasiela Lima  
*Enfermeira – UETDI HC FMRP USP*  
Ir. Aurora Tefen, C.I.S.M.M.P.  
*Superior Provincial das Postelianas no Brasil*

Jonatan C. S. de Carvalho  
*Iniciação científica - FCFRP USP*  
Marta Costa  
*Auxiliar de enfermagem – UETDI HC FMRP USP*  
Pe. Antônio Geraldo Ribeiro, *Emeritus*  
*Paróquia N. S. da Imaculada Conceição*  
Pe. João Bosco Trevisan, *In memoriam* †  
*Paróquia N. S. de Fátima*  
Pedro Vieira da Silva Neto  
*Doutorando – FCFRP USP e UFAM*

Prof. Dr. Carlos Sorgi  
*FFCLRP USP*  
Prof. Dr. Marcelo Dias Baruffi  
*FCFRP USP*  
Profa. Dra. Cristina R. B. Cardoso  
*FCFRP USP – FMRP USP*  
Profa. Dra. Lúcia Helena Faccioli  
*Orientadora | FCFRP USP – FMRP USP*  
Raul Moyses Veronezes  
*Iniciação científica - FCFRP USP*

## AOS COMPANHEIROS DE ROTARY E ROTARACT

Meus sinceros agradecimentos aos meus companheiros de Rotary e Rotaract, a Governadoria e a Representação Distrital, especialmente ao Rotaract Club de Ribeirão Preto-Oeste, meu clube *mater*, e ao Rotary Club de Ribeirão Preto-Oeste, que pelo servir, somo convidados a dar de si antes de si. Agradeço a família Rotária por todo o apoio durante esta jornada, por me ensinar novos valores e lapidar aqueles que já possuía. Ao imenso apoio destes companheiros, eu sou grato, por me auxiliarem em meu desenvolvimento profissional e no serviço voluntário.

Comp. Adauto de Matos;  
Comp. Ademozar de Carvalho;  
Comp. Afonso B. P. Medeiros;  
Comp. Alberto Passalacqua;  
Comp. Anderson R. Rubanya;  
Comp. André B. Turcato;  
Comp. Antônio Duarte Nogueira Jr.;  
Comp. Beatriz R. Lima;  
Comp. Benedito Batista Filho;  
Comp. Camila S. Semensato;  
Comp. Carlos Daniel Fernandes;  
Comp. Daise Ullian;  
Comp. Divino S. S. Júnior;  
Comp. Doralice C. S. Dantas;  
Comp. Elias Antônio Neto;  
Comp. Estefani P. F. Silva;  
Comp. Gabriel C. de Paula;  
Comp. Gustavo L. Gritti;  
Comp. Gustavo Leonel;  
Comp. Igor Pereira;  
Comp. Janaina B. França;  
Comp. Joaquim G. S. U. Federman;  
Comp. Joaquim Romão S. Neto;  
Comp. Jorge F. R. Rosa;

Comp. José Ailton Gomes;  
Comp. José Carlos Giroto;  
Comp. José R. Malfará de Souza;  
Comp. José Ricardo Romão;  
Comp. Kelvin Pasqualini;  
Comp. Leonardo G. Roque;  
Comp. Luiz E. Abadia Júnior;  
Comp. Manoel H. M. Lima;  
Comp. Marcel Rocha;  
Comp. Marcelo H. Zanato;  
Comp. Maria Angela Garófalo;  
Comp. Maria Juraci Z. Rocha;  
Comp. Mauro Porto Filho;  
Comp. Ocelia de Vasconcelos;  
Comp. Odilon Iannetta;  
Comp. Olinda I. U. Federman;  
Comp. Rafael Alves Ferreira;  
Comp. Rafael B. Masson;  
Comp. Rafaela F. Oliveira;  
Comp. Ricardo M. de Melo;  
Comp. Rodolfo L. Pinto;  
Comp. Rogério K. Moreira;

## ÀS INSTITUIÇÕES, DEPARTAMENTOS, LABORATÓRIOS E ENTIDADES

Laboratório de Inflamação e Imunologia das Parasitoses - LIIP  
Centro de Excelência para Quantificação e Identificação de Lipídeos – CEQIL  
Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo - FAPESP;  
Conselho Nacional de Pesquisa Científica - CNPq;  
Coordenadoria de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES;  
Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – DACTB-FCFRP-USP;  
Departamento de Bioquímica e Imunologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – DBI-FMRP-USP;  
Departamento de Química da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – DQ-FFCLRP-USP;  
Departamento de Cirurgia e Anatomia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – DCA-HC-FMRP USP;  
Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – DCM-HC-FMRP-USP;  
Departamento de Genética e Evolução da Universidade Federal de São Carlos – DGE-UFSCar;  
Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – DEGE-EERP-USP;  
Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – DEMISP-EERP-USP;  
Hospital da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto - ISCMRP  
Hospital São Paulo de Ribeirão Preto - HSPRP  
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás – IPTSP-UFG  
Parque de Inovação Tecnológica de Ribeirão Preto – SUPERA Parque  
Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – BBio-FCFRP-USP;  
Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – IBA-FMRP-USP;  
Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal do Amazonas – ICB-IBA-UFAM;  
Pró-reitora de Pesquisa e Inovação da Universidade de São Paulo  
Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto  
Serviço de Análises Clínicas – DACTB-FCFRP-USP;  
USP-Vida;  
Universidade de São Paulo – USP;



## AGRADECIMENTOS *EX OFFICIO*

Prof. Dr. Victor Hugo Aquino Quintana;  
Prfa. Dra. Márcia R. von Zeska Kress;  
Profa. Dra. Marcia E. da Silva Ferreira;

Prof. Dr. Osvaldo Freitas  
BioRender.com (contrato nº KZ23Q982UD).

## AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

**Profa. Dra. Lúcia Helena Faccioli;**

*Orientadora | FCFRP USP; FMRP USP*

**Prof. Dr. Carlos Arterio Sorgi;**

*FFCLRP-USP*

**Prof. Dr. Marcelo Dias Baruffi**

*FCFRP-USP*

**Profa. Dra. Cristina R. B. Cardoso**

*FCFRP-USP; FMRP-USP*

**Pedro V. da Silva Neto**

*Doutorando FCFRP e UFAM*

**Diana Mota Toro**

*Doutoranda FCFRP e UFAM*

**Malena Martínez Pérez**

*Pós-doc FCFRP-USP*

**Jonatan C. S. de Carvalho**

*Iniciação Científica – FCFRP-USP*

**Camila de Oliveira Silva e Souza**

*Pós-doc NIH/NIAID*

**Magda Michele B. B. Pimentel**

*Mãe*

**Maria Inês de Fátima B. Barboza**

*Avó*

**Jair B. Pimentel**

*Pai*

**Luiz Carlos Romano**

*Avô*

**Kelvin Pasqualini**

*Namorado*

**Caroline Fontanari**

*Técnica*

**Amanda C. Trabuco**

*Técnica*

**Viviani N. Takahashi**

*Técnica*

**Lilian Cataldi Rodrigues**

*Técnica*

## AGRADECIMENTOS FINAIS

Adila Gouveia;

Albani Rodrigues Feijão;

Alberto Tavares Araújo Freitas;

Alessandra Kemper Kümmel

Alessandro da Silva Monteiro;

Aline Evangelista;

Alziro Xavier Neto;

Ana Carolina D. Bernardo;

Ana Karina De Mendonca Neves;

Ana Lucia Medeiros;

Ana Maria Carrer Mendonça;

Andréia de Jesus da Silva;

Andreza Ludmila dos Santos;

Anna Maria Ferreira Seabra Chicória;

Barbara Lima Moura do Nascimento;

Beatriz Maran;

Bianca Sampaio Lima;

Brenda da Silva Aguiar;

Brigida Duarte;

Bruna Bistratini de Oliveira;

Bruno de Almeida;

Bruno Jose Antunes;

Bruno Zeferino da Silva;

Caoane Fernanda Rodrigues;

Carlos Alberto Moreira Santos Júnior;

Carmem Lúcia Moraes;

Carolina Azevedo;

Carolina Silva T. Rocha Azevedo;

Cecilia Akiko Sakai;

Celia Renina de L. Costa;

Celso G. Morelli;

Christie Hassel;

Cintia Schutz;  
Cristhian Gartner dos Santos Camilo;  
Cristina Maida Bazzon;  
Daniel Lemos Cury;  
Dany Monteiro Barros Starling;  
Diana G Botelho;  
Edilza Ferreira Franzolini;  
Eliane R. Dandaró;  
Elizabeth Vasconcelos de Menezes;  
Esther de Andrade Narciso;  
Fabiola Maciel Saldão;  
Fabrício Arnor Trindade;  
Fausto Nogueira Caldeira;  
Felippe Diniz Faria Coelho;  
Fernanda Alves Marques;  
Fernanda Facanha Campos;  
Fernando Antonio Costa Sidrim;  
Fernando Natanael da Silva Pacheco;  
Filipe Melo de Araujo;  
Flavia Balbina Motta Bernache;  
Francisca Dolores Silva;  
Francisco Quiumento Gonzalez;  
Francisco Samuel Carneiro Vieira;  
Frederico Israel De Carvalho Chaveiro;  
Gabriela Palhares Macedo;  
Gabriela Simone Pires Pedrosa;  
Gilcea Tostes;  
Gilda Timoteo Leite;  
Giovana Assis Heider;  
Giselle Khoury Duarte;  
Giulia Yamasaki Souza;  
Graciele Keila Casteluber;  
Gustavo Andrey Silva Barbosa;  
Gustavo Moizes Carvalho;  
Iandara Lavigne dos Santos Sales;  
Iara Czeresnia;  
Igor F. Barros Silva Dias;  
Isabel Farias Pereira;  
Isabela Ferrari Wagnitz;  
Isis Lordelo Dorea;  
Itana da Silva Gomes;  
Ivan França de Menezes;  
Jackeline Brandão Chiquitin;  
Jefferson Rodrigo Moreira de Sousa;  
Jéssica Ribeiro Marques;  
João Pedro Benac;  
João Pedro Costa Ianhez;

João Victor Oliveira Munhos;  
Joel Gomes Pereira;  
Johnathan Fercher;  
Joice Heloise M. Siqueira;  
Jordan da Silva Pessoa;  
José Ernesto Mortara San Martin;  
Jose Valdinei de Souza;  
Julia Gonzaga do Amaral;  
Juliana Carolina da Silva;  
Juliana Gorga Salvetti;  
Larissa Fontoura Gonçalves;  
Larisse Cavalcante;  
Laudo Reis;  
Lays Prates Dias Marx;  
Lenice Lopes Arbelo;  
Leonardo Kawabe Faria;  
Leticia Alves;  
Letícia Rocha Barros;  
Letícia Saldanha Martins;  
Liege Maria Leite Pacheco;  
Lorena Cristina de Araújo Campos;  
Louise Trivizol de Assis;  
Lucas do Prado Polo;  
Lucas Furtado Franceschini;  
Lucas Josijuan Abreu Bacurau;  
Lucas Miranda Correa;  
Lúcia Helena Faccioli;  
Lucy Baldan da Costa;  
Luis Paulo Campos Percilio;  
Luiz Américo Pereira Camara;  
Lygia Myrtes Thome;  
Manoel Simones de Barros;  
Marcio A. Mandra Lima;  
Marcus Vinicius da S. Castro;  
Maria Eduarda da Silva Brasilio;  
Maria Eduarda Rios Cabral Victal;  
Maria Fernanda Sandoval Eugenio Bar-  
reiros Tamaoki;  
Maria Goretti Nagime Barros Costa;  
Maria Helena Rocha da Silva Winck;  
Marilia Luz David;  
Marina Stefanie de Oliveira;  
Mateus A. Bandeira da Silva;  
Mauricio Palma Resende;  
Mauricio Paulo Silva Furtado;  
Mayara da Mota Matos;  
Mayara Paula Atanásio Soares da Silva;

Michel Benites Nascimento;  
Michele Bezerra da Silva Calazans;  
Miguel Guimarães Costa Filho;  
Miriam Maria;  
Miriam Muniz do Nascimento;  
Monica Victoria Pereira de Sales;  
Myrian de Lourdes Gonçalves;  
Myrian Luciana Napp Fenner;  
Nadia de Oliveira Ribas;  
Nara Chaves Mourão;  
Narayana Vianna Spano;  
Natalia Ramon Bridi;  
Natália Rocha De Azevedo;  
Natercia de Sousa Alves;  
Nathalia Barros Lopes;  
Nicoli Lima Vieira;  
Nicolle Platt dos Santos;  
Nilson Rodrigues de Oliveira;  
Odair da Silva;  
Osmar Hideaki Nohara;  
Paola Cecilia Costa Martins;  
Paulo Sérgio Freitas Takeúti;  
Pollyanna G. H. B. Campos;  
Rafael Pereira Lobo;

Rafaela S. S. Fiuza Carneiro e Mello;  
Ravena Souza Z. Dellatorre;  
Rebeca Lopes Viana;  
Renan Barbosa Lemes;  
Renata Aparecida L. Jacundino;  
Renato Weverton Oliveira Assis;  
Ricardo Magnus Osório Galvão;  
Rosangela Maria de Assis;  
Rosi Germann;  
Sérgio Alexandre Félix de Oliveira;  
Sílvia Maul e Leite;  
Siria Cristina Ferreira de Souza;  
Talita Alves;  
Thais Lotufo Macedo;  
Thomas Beltrame;  
Tiago Ribeiro D. Amorim;  
Vandilma Peixoto Coutinho Oliveira;  
Victor Daniel da Silva;  
Victor Oda da Silva;  
Vilde Pedro Andreazza;  
Vinícius Moterani;  
Vitor Fernando dos Reis Pizzuto;  
Yuri Borgonha M. Raiol;

**APOIO & SUPORTE FINANCEIRO**

## SUPORTE FINANCEIRO, APOIO E ESTRUTURA

- “ O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”
- *“This study was financed in part by the Coordination for the Improvement of Higher Level Personnel – Brazil (CAPES) – Finance Code 001”*
  
- “O presente trabalho foi realizado com apoio do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil”
- *"The present work was carried out with support from CNPq, National Council for Scientific and Technological Development - Brazil"*
  
- O presente trabalho foi realizado com recursos da Fundação de Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil.
- *The present study was carried out with funding from Fundação de Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brazil.*

Na próxima página estão descritos maiores detalhes sobre estes financiamentos.

## SUPORTE FINANCEIRO, APOIO E ESTRUTURA

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Inflamação e Imunologia das Parasitoses – LIIP, no Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto em conjunto e como membro do Consócio de Laboratórios de Pesquisa e Estudos em COVID-19 da Universidade de São Paulo – IMUNOCOVID, sob orientação, neste trabalho, da Profa. Dra. Lúcia Helena Faccioli. Os trabalhos do IMUNOCOVID só conseguiram se concretizar graças ao Suporte Financeiro, apoio e estrutura fornecidos por:

- CEQIL<sup>1</sup> – FAPESP<sup>2</sup>: EMU-2015/00658-1 (LHF<sup>3</sup>);
- FAPESP - Processo n. 2014/07125-6 (LHF);
- FAPESP - Processo n. 2020/05207-6 (LHF);
- FAPESP - Processo n. 2015/00658-1 (LHF);
- FAPESP - Processo n. 2020/08534-8 (MMP<sup>4</sup>);
- FAPESP - Processo n. 2018/22667-0 (COSS<sup>5</sup>);
- FAPESP - Processo n. 2021/04590-3 (CAS<sup>6</sup>);
- FAPESP - Processo n. 2020/05270-0 (VDB<sup>7</sup>);
- CNPq<sup>8</sup> - Processo n. 303259/2020-5-CNPq (LHF);
- CNPq - Processo n. 312606/2019-2-CNPq (MDB<sup>9</sup>);
- CNPq - Processo n. 309583 /2019-5-CNPq (CRBC<sup>10</sup>);
- CAPES<sup>11</sup> – Código Financeiro 001 (VEP<sup>12</sup>);
- Pró-reitora de Pesquisa e Inovação da Universidade de São Paulo;
- USP-Vida ;
- Parque de Inovação Tecnológica de Ribeirão Preto – SUPERA Parque;
- Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto;
- Hospital São Paulo de Ribeirão Preto;
- Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto;
- Universidade de São Paulo – USP;
- Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – FCFRP USP;
- Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP USP;
- Laboratório de Biossegurança Nível 2 – DACTB-FCFRP-USP;
- Laboratório de Biossegurança Nível 3 – DBI FMRP USP;
- Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada – IBA-FMRP;
- Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia – BBio-FCFRP;

---

<sup>1</sup> Centro de Excelência para Quantificação e Identificação de Lipídeos;

<sup>2</sup> Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo;

<sup>3</sup> Profa. Dra. Lúcia Helena Faccioli;

<sup>4</sup> Dra. Malena Martínez Pérez;

<sup>5</sup> Dra. Camila O. O. Silva;

<sup>6</sup> Prof. Dr. Carlos Arterio Sorgi;

<sup>7</sup> Profa. Dra. Vânia D. Bonato;

<sup>8</sup> Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico;

<sup>9</sup> Prof. Dr. Marcelo Dias Baruffi;

<sup>10</sup> Profa. Dra. Cristina R. B. Cardoso;

<sup>11</sup> Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior;

<sup>12</sup> Vinícius Eduardo Pimentel.

**D**extera **Domini** fecit mirabilia et exaltauit me. **N**on moriar, sed vivam nuntiare opera **Domini**. **D**ominus graviter punivit me sed a morte pepercit. **A**peri mihi sacram ianuam, ut ingrediar ad confitendum **Domini**. **O**stium **Domini** hæc est; non transibunt iusti per eam. **A**gnosco vos me audire et salvatorem meum fieri. **L**apis ab architectis in angularem missus est. **H**oc opus **Domini** factum est, hoc est mirabile in oculis nostris. **D**extera **Domini** fecit mirabilia et exaltauit me. **N**on moriar, sed vivam nuntiare opera **Domini**.

(**P**salmus **II** **V**igiliae **P**aschalis)

**RESUMO**

## RESUMO

PIMENTEL, V. E. **O desbalanço de CD36 e CD14 está correlacionado com os níveis de acetilcolina, de mediadores lipídicos e com a gravidade em pacientes infectados com SARS-CoV-2.** 2022. 352 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Em dezembro de 2019 houve a primeira notificação oficial acerca de numerosos casos de um tipo de pneumonia de etiologia desconhecida. Em 31 janeiro de 2020 foi declarado Estado de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional devido a esse novo agente etiológico, denominado Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2. Sob um estado de emergência sem precedentes, a comunidade científica mundial se debruçava nos estudos sobre a COVID-19, especialmente na compreensão da doença e no desenvolvimento vacinal. Sendo assim, esse estudo visa auxiliar no entendimento da doença e avanço científico na área, portanto, o objetivo principal foi avaliar a influência da infecção por SARS-COV-2 na expressão dos correceptores CD14 e CD36 em forma membranar e solúvel. Para isso, foi realizado um estudo observacional, analítico e transversal entre junho e novembro de 2020 com 368 indivíduos entre 13 e 96 anos, divididos em grupo controle e positivos para Covid-19. Com isso, foi possível concluir que os níveis de CD14 e CD36 membranares diminuem em monócitos de aspirado traqueal de pacientes críticos com Covid-19, mas não em outras doenças, além disso, os monócitos periféricos expressam de forma inversamente proporcional correceptores CD14 e CD36 conforme a gravidade da doença. Estes achados demonstram que CD14 e CD36 podem ser melhores estudados como biomarcadores para a COVID-19 e adotados como alvos terapêuticos, pois quando atuam simultaneamente, sugerem uma diferença significativa entre COVID-19 e outras patologias. Na diferenciação de produto celular, mediadores lipídicos ou citocinas que influenciam na inflamação sistêmica e pulmonar, foi verificado que a COVID-19 induz perturbações nas vias de biossíntese de ácidos graxos e leva ao aumento significativo de ácido araquidônico plasmático livre em pacientes críticos, além de induzir também o aumento dos níveis de acetilcolina plasmática e no aspirado traqueal, nesse sentido, ficou claro a relação diretamente proporcional da concentração de ACh em função da COVID-19 grave. Em relação aos níveis de citocinas plasmáticas os achados mais significativos sugeriram que altos níveis de TA de AA, 5-HETE e 12-HETE, foram positivamente correlacionados com os elevados valores de IMC, enquanto 5-oxo-ETE mostraram uma correlação positiva com o período de hospitalização dos pacientes. Os monócitos periféricos também demonstraram variação, apresentando que acetilcolina e sCD14 estavam altos na admissão hospitalar, situação grave, crítica e óbito, enquanto tiveram uma redução nos casos de alta hospitalar, contrariamente ao sCD36 que foi indetectável nos casos graves e críticos e tiveram um aumento na alta hospitalar.

**Palavras-chave:** COVID-19. CD14. CD36. Mediadores Lipídicos. Acetilcolina.

## ABSTRACT

## ABSTRACT

PIMENTEL, V. E. **The imbalance of CD36 and CD14 correlates with acetylcholine levels, lipid mediators and severity in patients infected with SARS-CoV-2.** 2022. 352 f. Master's Thesis - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

In December 2019, there was the first official notification about numerous cases of pneumonia of unknown etiology. On January 31, 2020, a State of Public Health Emergency of International Importance was declared due to this new etiological agent, called Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. Under an unprecedented state of emergency, the world scientific community was engaged in studies on COVID-19, especially in understanding the disease and vaccine development. Therefore, this study aims to aid in the understanding of the disease and scientific advancement in the area. Therefore, the main objective was to evaluate the influence of SARS-COV-2 infection on the expression of CD14 and CD36 in membranous and soluble form. For this, an observational, analytical and cross-sectional study was carried out between June and November 2020 in 368 individuals between 13 and 96 years, divided into control and positive group for Covid-19. With this, it was possible to conclude that the levels of membrane CD14 and CD36 decrease in monocytes of tracheal aspirate from critically ill patients with Covid-19, but not in other diseases, moreover, peripheral monocytes express inversely proportionally coreceptors CD14 and CD36 according to the severity of the disease. These findings demonstrate that CD14 and CD36 may be better studied as biomarkers for COVID-19 and adopted as therapeutic targets, because when juxtaposed, they suggest a significant distinction between COVID-19 and other pathologies. In the differentiation of cellular product, lipid mediators or cytokines influencing systemic and pulmonary inflammation, it was found that COVID-19 induces disturbances in fatty acid biosynthesis pathways and leads to a significant increase of plasma free arachidonic acid in critically ill patients, besides also inducing an increase of plasma acetylcholine levels and in tracheal aspirate, in this sense, it was clear the direct proportional relation of ACh concentration as a function of severe COVID-19. Regarding plasma cytokine levels the most significant findings suggested that high TA levels of AA, 5-HETE and 12-HETE, were positively correlated with high BMI values, while 5-oxo-EETE showed a positive correlation with the hospitalization period of the patients. Peripheral monocytes also showed variation, showing that acetylcholine and sCD14 were high at hospital admission, severe, critical situation and death, while they had a reduction at hospital discharge, contrary to sCD36 that was zero at severe and critical cases and had an increase at hospital discharge.

**Keywords:** COVID-19. CD14. CD36. Lipid Mediators. Acetylcholine

**RESUMEN**

## RESUMEN

PIMENTEL, V. E. **El desequilibrio entre CD36 y CD14 se correlaciona con los niveles de acetilcolina, los mediadores lipídicos y la gravedad en pacientes infectados por SARS-CoV-2.** 2022. 352 f. Tesis de Maestría - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

En diciembre de 2019 se produjo la primera notificación oficial sobre numerosos casos de un tipo de neumonía de etiología desconocida. El 31 de enero de 2020, se declaró el Estado de Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional debido a este nuevo agente etiológico, denominado Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2. Bajo un estado de emergencia sin precedentes, la comunidad científica mundial se dedicó a realizar estudios sobre el COVID-19, especialmente en la comprensión de la enfermedad y el desarrollo de vacunas. Por lo tanto, este estudio pretende ayudar a la comprensión de la enfermedad y al avance científico en el área, por lo que el objetivo principal fue evaluar la influencia de la infección por SARS-COV-2 en la expresión de CD14 y CD36 en forma membranosa y soluble. Para ello, se realizó un estudio observacional, analítico y transversal entre junio y noviembre de 2020 en 368 individuos de entre 13 y 96 años, siendo divididos en grupo control y positivo para Covid-19. Con ello, se pudo concluir que los niveles de CD14 y CD36 de membrana disminuyen en los monocitos del aspirado traqueal de pacientes críticos con Covid-19, pero no en otras enfermedades, además, los monocitos periféricos expresan de forma inversamente proporcional los correceptores CD14 y CD36 según la gravedad de la enfermedad. Estos hallazgos demuestran que CD14 y CD36 pueden ser mejor estudiados como biomarcadores de COVID-19 y adoptados como objetivos terapéuticos, ya que cuando se yuxtaponen, sugieren una distinción significativa entre COVID-19 y otras patologías. En la diferenciación del producto celular, mediadores lipídicos o citoquinas que influyen en la inflamación sistémica y pulmonar, se encontró que COVID-19 induce alteraciones en las vías de biosíntesis de los ácidos grasos y conduce a un aumento significativo del ácido araquidónico libre en plasma en los pacientes críticos, además de inducir también un aumento de los niveles de acetilcolina en plasma y en el aspirado traqueal, en este sentido, quedó clara la relación directamente proporcional de la concentración de ACh en función de COVID-19 grave. En cuanto a los niveles de citoquinas en plasma, los hallazgos más significativos sugieren que los niveles elevados de AT de AA, 5-HETE y 12-HETE, se correlacionaron positivamente con los valores elevados de IMC, mientras que la 5-oxo-ETE mostró una correlación positiva con el periodo de hospitalización de los pacientes. Los monocitos periféricos también mostraron variación, mostrando que la acetilcolina y la sCD14 eran elevadas en el ingreso hospitalario, en la situación grave, en la crítica y en la muerte, mientras que tenían una reducción en el alta hospitalaria, al contrario que la sCD36 que era nula en los casos graves y críticos y tenía un aumento en el alta hospitalaria.

**Palabras-clave:** COVID-19. CD14. CD36. Mediadores lipídicos. Acetilcolina

RÉSUMÉ

## RÉSUMÉ

**PIMENTEL, V. E. Le déséquilibre entre CD36 et CD14 est en corrélation avec les taux d'acétylcholine, les médiateurs lipidiques et la gravité de la maladie chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2.** 352 f. Thèse de maîtrise - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

En décembre 2019 a eu lieu la première notification officielle concernant de nombreux cas d'un type de pneumonie d'étiologie inconnue. Le 31 janvier 2020, un état d'urgence de santé publique d'importance internationale a été déclaré en raison de ce nouvel agent étiologique, appelé Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère. Dans le cadre d'un état d'urgence sans précédent, la communauté scientifique mondiale s'est engagée dans des études sur le COVID-19, notamment dans la compréhension de la maladie et le développement de vaccins. L'objectif principal était donc d'évaluer l'influence de l'infection par le SRAS-COV-2 sur l'expression du CD14 et du CD36 sous forme membranaire et soluble. Pour cela, une étude observationnelle, analytique et transversale a été réalisée entre juin et novembre 2020 auprès de 368 individus âgés de 13 à 96 ans, divisés en groupe témoin et groupe positif pour Covid-19. Avec cela, il a été possible de conclure que les niveaux de membrane CD14 et CD36 diminuent dans les monocytes de l'aspirat trachéal des patients gravement malades avec Covid-19, mais pas dans d'autres maladies, de plus, les monocytes périphériques expriment inversement proportionnellement les co-récepteurs CD14 et CD36 selon la sévérité de la maladie. Ces résultats montrent que le CD14 et le CD36 pourraient être mieux étudiés en tant que biomarqueurs du COVID-19 et adoptés comme cibles thérapeutiques, car lorsqu'ils sont juxtaposés, ils suggèrent une distinction significative entre le COVID-19 et d'autres pathologies. Dans la différenciation des produits cellulaires, des médiateurs lipidiques ou des cytokines influençant l'inflammation systémique et pulmonaire, on a constaté que le COVID-19 induit des perturbations dans les voies de biosynthèse des acides gras et entraîne une augmentation significative de l'acide arachidonique libre dans le plasma chez les patients gravement malades, en plus d'induire également une augmentation des niveaux d'acétylcholine dans le plasma et dans l'aspirat trachéal, dans ce sens, il était clair que la relation proportionnelle directe de la concentration d'ACh en fonction du COVID-19 sévère. En ce qui concerne les taux de cytokines plasmatiques, les résultats les plus significatifs suggèrent que des taux élevés d'AA, de 5-HETE et de 12-HETE sont positivement corrélés avec des valeurs élevées d'IMC, tandis que le 5-oxo-ETE a montré une corrélation positive avec la période d'hospitalisation des patients. Les monocytes périphériques ont également présenté des variations, montrant que l'acétylcholine et les sCD14 étaient élevés à l'admission à l'hôpital, dans les cas graves, dans la situation critique et au moment du décès, alors qu'ils avaient une réduction à la sortie de l'hôpital, contrairement aux sCD36 qui étaient nuls dans les cas graves et critiques et avaient une augmentation à la sortie de l'hôpital.

**Mots clés:** COVID-19. CD14. CD36. Médiateurs lipidiques. Acétylcholine

# INFORMAÇÕES GERAIS

## SUMÁRIO

DECLARAÇÃO .....	6
DEDICATÓRIA.....	9
AGRADECIMENTOS .....	12
APOIO & SUPORTE FINANCEIRO .....	21
RESUMO.....	25
ABSTRACT .....	27
RESUMEN .....	29
RÉSUMÉ .....	31
INFORMAÇÕES GERAIS.....	33
LISTA DE FIGURAS .....	37
LISTA DE TABELAS .....	39
LISTA DE SÍMBOLOS E NOMENCLATURAS .....	40
LISTA DE EQUAÇÕES .....	55
INTRODUÇÃO.....	33
1.1. Histórico.....	34
1.2. SARS-CoV-2 .....	37
1.3. Patogênese e manifestação clínica da COVID-19 .....	40
1.4. Resposta imune à infecção por Coronavírus.....	42
1.5. <i>Clusters</i> de diferenciação 14 e 36 .....	43
1.6. Acetilcolina .....	50
1.7. Dialética-hermenêutica e doxologia do presente estudo.....	54
1.8. Limitações do estudo .....	55
OBJETIVOS .....	57
2.1. OBJETIVO GERAL .....	58
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	58
MATERIAL & MÉTODOS.....	59
3.1. Aprovação ética. ....	60
3.2. Casuística .....	60
3.3. Assinatura profissional.....	61
3.4. Recrutamento .....	61
3.5. Diagnóstico de SARS-CoV-2 .....	62
3.6. Classificação dos pacientes.....	63

3.6.1.	<i>Sinais, sintomas e parâmetros para classificação geral dos participantes</i>	64
3.6.2.	<i>Score clínico classificatório</i>	67
3.7.	Coleta e processamento de sangue periférico	68
3.8.	Coleta e processamento de aspirado traqueal	69
3.10.	Cromatografia líquida de alto desempenho acoplada ao espectrômetro de massa (LC-MS/MS)	71
3.10.1.	<i>Reagentes</i>	72
3.10.2.	<i>Preparação e extração das amostras</i>	72
3.10.3.	<i>Análise de lipídios por LC-MS/MS e processamento de dados</i>	72
3.10.4.	<i>Análise de metabolômica</i>	74
3.11.	Determinação das concentrações de acetilcolina (ACh)	74
3.12.	Determinação dos níveis de CD14 e CD36 solúveis (sCD14 e sCD36)	75
3.13.	Citometria de fluxo	75
3.14.	Controle interno de qualidade	76
3.15.	Análises estatísticas	77
RESULTADOS		78
4.1.	Coorte	79
	Acompanhamento	80
	Alocação	80
	Recrutamento de livre demanda	80
	Análises	80
4.2.	O número de células HLA-DR <sup>+</sup> e a expressão dos seus receptores CD14 e CD36 de membrana diminuem no sangue circulante de participantes infectados por SARS-CoV-2	84
4.3.	Os níveis de CD14 e CD36 membranares diminuem em monócitos de aspirado traqueal de pacientes críticos com COVID-19 mas não em outras doenças	85
4.4.	Os monócitos periféricos de pacientes expressam de forma inversamente proporcional receptores CD14 e CD36	86
4.5.	Pacientes infectados com SARS-CoV-2 e em estado crítico, possuem menos monócitos clássicos e intermediários no aspirado traqueal	89
4.6.	A concentração de CD14 solúvel é inversamente proporcional à concentração de CD36 solúvel de acordo com a gravidade da doença no plasma e no aspirado traqueal de pacientes com COVID-19	90
4.7.	A COVID-19 induz perturbações nas vias de biossíntese de ácidos graxos e leva ao aumento significativo de ácido araquidônico plasmático livre em pacientes críticos	93

4.8. A infecção por SARS-CoV-2 induz o aumento das concentrações plasmáticas dos metabólitos do ácido araquidônico 5-HETE e 11-HETE.....	95
4.9. A COVID-19 eleva os níveis de eicosanóides no microambiente pulmonar...	96
4.10. A COVID-19 induz o aumento dos níveis de acetilcolina plasmática e no aspirado traqueal conforme a gravidade da doença .....	98
4.11. Concentrações plasmáticas baixas de CD14 solúvel e acetilcolina e alta concentração de CD36 solúvel constituem um painel de desfecho favorável para o paciente com COVID-19 .....	99
DISCUSSÃO .....	102
CONCLUSÕES.....	107
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	109
APÊNDICES.....	138
APÊNDICES .....	138
APÊNDICE A.....	139
APÊNDICE B.....	140
APÊNDICE C .....	141
APÊNDICE D.....	143
ANEXOS.....	144
ANEXOS & PUBLICAÇÕES .....	144
ANEXO I.....	145
ANEXO II.....	146
ANEXO III .....	287
ANEXO IV .....	314
ANEXO V.....	326
ANEXO VI .....	345

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Interação SARS-CoV-2 e ACE2 na infecção celular.....	38
Figura 2: Mecanismo de entrada viral do SARS-CoV-2.1.....	39
Figura 3: Patofisiologia pulmonar na COVID-19. ....	41
Figura 4: Esquema simplificado das vias de CD14 como correceptores de TLRs nas condições interativas com LPS, CpG-DNA, ssRNA e vírus.....	45
Figura 5: Esquema simplificado das vias de CD36.....	48
Figura 6: Esquema simplificado de <i>upregulation</i> e da deficiência de CD36.....	49
Figura 7: A expressão dos receptores CD14 e CD36 variam nas diversas subpopulações de monócitos periféricos de pacientes infectados por SARS-CoV-2.....	84
Figura 8: Os níveis de CD14 e CD36 membranares diminuem em monócitos de aspirado traqueal de pacientes críticos com COVID-19, mas não em outras doenças. ....	86
Figura 9: Os monócitos periféricos de pacientes expressam de forma inversamente proporcional receptores CD14 e CD36 conforme a gravidade da doença.. ....	88
Figura 10: Pacientes infectados com SARS-CoV-2 e em estado crítico, possuem menos monócitos clássicos e intermediários no aspirado traqueal. ....	90
Figura 11: A concentração de CD14 solúvel é inversamente proporcional à concentração de CD36 solúvel de acordo com a gravidade da doença no plasma e no aspirado traqueal de pacientes com COVID-19. (A-B).....	92
Figura 12: A COVID-19 induz perturbações nas vias de biossíntese de ácidos graxos e leva ao aumento significativo de ácido araquidônico plasmático livre em pacientes críticos. ....	94
Figura 13: A infecção por SARS-CoV-2 induz o aumento das concentrações plasmáticas dos metabólitos do ácido araquidônico 5-HETE e 11-HETE.....	96
Figura 14: A COVID-19 eleva os níveis de eicosanoides no microambiente pulmonar	97
Figura 15: A COVID-19 induz o aumento dos níveis de acetilcolina plasmática e no aspirado traqueal conforme a gravidade da doença.....	99
Figura 16: Concentrações elevadas de sCD14 e acetilcolina, mas não de sCD36 em pacientes com desfecho em óbito.....	100
Figura 17: Matrix de correlações plasmáticas e do aspirado traqueal.....	101
Figura 18: A análise metabólica do plasma e TA detectou abundância diferencial de metabólitos em nossa coorte de pacientes COVID-19. ....	139

Figura 19: A glicocorticoide terapia foi capaz de reduzir as concentrações de acetilcolina no plasma e no aspirado traqueal de pacientes graves e críticos com COVID-19. .... 140

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização de participantes baseados em sinais e sintomas.....	64
Tabela 2 - Score clínico para dicotomização de pacientes no estudo.....	67
Tabela 3 - Sistema de pontos para classificação de pacientes.....	68
Tabela 4: Dados de pacientes e participantes saudáveis com amostras de sangue utilizadas neste estudo .....	81
Tabela 5 - Dados de pacientes COVID-19(+) e controles críticos das amostras de aspirado traqueal utilizada neste estudo.....	82
Tabela 6 - Parâmetros utilizados para quantificação de mediadores lipídicos pela LC-MS/MS .....	141
Tabela 7 - Fatores confundidores em mediadores lipídicos e ACh.....	143

## LISTA DE SÍMBOLOS E NOMENCLATURAS

$\chi$	Média
$\therefore$	Portanto
%	Porcentagem
<	Menor que; superior
$\neq$	Diferente
>	Maior que; superior
$\pm$	Mais ou menos
$\leq$	Igual ou inferior; igual ou menor que
$\geq$	Igual ou superior; igual ou menor que
©	<i>Copyrigh sign</i>
®	<i>Registered Sign</i>
°C	Celsius
$\mu$	Mu; micro
$\mu\text{L}$	Microlitro
$\mu\text{m}$	Micrómetro
<b>11-HETE</b>	( $\pm$ )11-hidroxi-5Z,8Z,12E,14Z-ácido eicosatetraenóico
<b>12-oxo-EETE</b>	Ácido 12-oxo-5Z,8Z,10E,14Z-eicosatetraenoico
<b>5-HETE</b>	( $\pm$ )5-hidroxi-6E,8Z,11Z,14Z-ácido eicosatetraenóico
<b>5-oxo-EETE</b>	Ácido 5-oxo-6E,8Z,11Z,14Z-eicosatetraenoico
<b>6-trans-LTB4</b>	5S,12R-dihidroxi-6E,8E,10E,14Z-ácido eicosatetraenóico
<b>AA</b>	Ácido araquidônico
<b>ACE2</b>	Enzima conversora de angiotensina 2, do inglês <i>Angiotensin Converting Enzyme 2</i>
<b>Acetil-CoA</b>	Acetil-coenzima A

<b>ACh</b>	Acetilcolina
<b>AChRs</b>	Receptor de acetilcolina
<b>ACN</b>	Acetonitrila
<b>ACSL1</b>	Ácido graxo de cadeia longa-CoA ligase 1, do inglês <i>Acyl-CoA Synthetase Long Chain Family Member 1</i>
<b>ADAM17</b>	Domínio de metalopeptidase 17, do inglês <i>Metallopeptidase Domain 17</i>
<b>ALOX5</b>	Araquidonato 5-lipoxigenase, <i>gene</i>
<b>ALOX5AP</b>	Proteína ativadora do araquidonato 5-lipoxigenase, <i>gene</i>
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
<b>APCI</b>	Sonda de ionização química de pressão atmosférica
<i>Apud</i>	<i>Apud</i> ; citado por, conforme, segundo...
<b>AR</b>	Artrite reumatoide
<b>AT</b>	<i>Cf.</i> TA
<b>atm</b>	Atmosfera
<b>ATP</b>	Adenosina trifosfato
<b>AVC</b>	Acidente Vascular Cerebral
<b>Butantan</b>	Instituto Butantan
<b>Ca<sup>2+</sup></b>	Cálcio iônico
<b>CAAE</b>	Certificado de Apresentação e Apreciação Ética
<b>cAMP</b>	Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
<b>CBA</b>	Citometria de fluxo por arranjo de esferas, do inglês <i>Cytometric Bead Array</i>
<b>CD11b</b>	<i>Clu</i> ster de diferenciação 11b, do inglês <i>Cluster of Differentiation 11b</i>
<b>CD14</b>	<i>Clu</i> ster de diferenciação 14, do inglês <i>Cluster of Differentiation 14</i>

<b>CD14<sup>high</sup></b>	<i>Cluester de diferenciação 14 com alta expressão, do inglês Cluster of Differentiation 14 high expression</i>
<b>CD14<sup>low</sup></b>	<i>Cluester de diferenciação 14 com baixa expressão, do inglês Cluster of Differentiation 4 low expression</i>
<b>CD16</b>	<i>Cluester de diferenciação 16, do inglês Cluster of Differentiation 16</i>
<b>CD16<sup>+</sup></b>	<i>Cluester de diferenciação 16 positivo, do inglês Cluster of Differentiation 16 positive</i>
<b>CD16<sup>high</sup></b>	<i>Cluester de diferenciação 16 com alta expressão, do inglês Cluster of Differentiation 16 high expression</i>
<b>CD3<sup>+</sup></b>	<i>Cluester de diferenciação 3 positivo, do inglês Cluster of Differentiation 3 positive</i>
<b>CD36</b>	<i>Cluester de diferenciação 36, do inglês Cluster of Differentiation 36</i>
<b>CD4 +</b>	<i>Cluester de diferenciação 4 positivo, do inglês Cluster of Differentiation 4 positive</i>
<b>CD45RA<sup>+</sup></b>	Linfócitos T naïve - isoforma de alto peso molecular contendo o exon A
<b>CD8 +</b>	<i>Cluester de diferenciação 8 positivo, do inglês Cluster of Differentiation 8 positive</i>
<b>CDS</b>	Sistema de entrega calibrado
<b>CEP</b>	Comitê de Ética de Pesquisa Humana
<b>CEQIL</b>	Centro de Excelência de Quantificação e Identificação de Lipídios
<i>Cf.</i>	<i>Confira; confronte.</i>
<b>c-fos</b>	Ativação neural de nocicepção, <i>gene</i>
<b>CH<sub>3</sub>COOOH</b>	Ácido Acético
<b>ChAT</b>	Enzima colina acetiltransferase
<b>CHRM3</b>	Subunidade receptora colinérgica muscarínica 3, <i>gene</i>
<b>CHRNA3</b>	Subunidade nicotínica colinérgica alfa 3, <i>gene</i>

<b>CHRNA5</b>	Subunidade receptora colinérgica nicotínica 5, <i>gene</i>
<b>CHRNA7</b>	Subunidade receptora colinérgica nicotínica 7, <i>gene</i>
<b>CI</b>	Intervalo de Confiança
<b>CID</b>	Coagulação vascular disseminada
<b>CLRs</b>	Receptor de Lectina do tipo C, do inglês <i>C-type lectin receptor</i>
<b>cm</b>	Centímetro
<b>cm<sup>2</sup></b>	Centímetro quadrado
<b>cm<sup>3</sup></b>	Centímetro cúbico
<b>CMV</b>	Citomegalovírus
<b>CONEP</b>	Conselho Nacional de Pesquisa em Humanos
<b>CoV</b>	Coronavírus
<b>COVID-19</b>	Doença do coronavírus 2019, do inglês <i>Coronavirus Disease 2019</i>
<b>COX</b>	Cicloxigenase
<b>CpG-DNA</b>	5'—C— <i>fosfato</i> —G—3', ou seja, citosina e guanina separadas por apenas um grupo fosfato; fosfato liga quaisquer dois nucleosídeos juntos no DNA
<b>CPK</b>	Proteína quinase C
<b>CRBM</b>	Conselho Regional de Biomedicina
<b>CRBM-I</b>	Conselho Regional de Biomedicina - Região I
<b>CRBM-IV</b>	Conselho Regional de Biomedicina - Região IV
<b>CREB</b>	Proteína de ligação ao elemento de resposta AMPc
<b>CUR</b>	Gás cortina
<b>CVL</b>	Carga viral baixa, do inglês <i>Charge Viral Low</i>
<b>CXCL10</b>	Ligante de quimiocina de motivo C-X-C 10, do inglês <i>C-X-C motif chemokine ligand 10</i>
<b>CYP1B1</b>	Citocromo p450, família 1, subfamília B, membro 1, <i>gene</i>
<b>CYP450</b>	Citocromo p450

<b>CYP4F2</b>	Citocromo p450, família 4, subfamília F, membro 2, <i>gene</i>
<b>CYP4F3</b>	Citocromo p450, família 4, subfamília F, membro 3, <i>gene</i>
<b>Da</b>	Dalton
<b>DA</b>	Mal de Alzheimer
<b>DACTB</b>	Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas
<b>DBI</b>	Departamento de Bioquímica e Imunologia
<b>DCA</b>	Departamento de Cirurgia e Anatomia
<b>DCM</b>	Departamento de Clínica Médica
<b>DCs</b>	Células dendríticas
<b>DEGE</b>	Departamento de Enfermagem Geral e Especializada
<b>DEGs</b>	Genes diferencialmente expressos
<b>DEMISP</b>	Departamento de Enfermagem Materno-Infantil e Saúde Pública
<b>DGE</b>	Departamento de Genética e Evolução
<b>DHA</b>	Ácido docosa-hexaenoico - Ácido (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoico
<b>DII</b>	Doença inflamatória intestinal
<b>DMPG</b>	Dimiristoil fosfatidilglicerol, do inglês dimyristoyl phosphatidylglycerol
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico, <i>do inglês deoxyribonucleic acid</i>
<b>DP</b>	Desvio Padrão
<b>DPEP2</b>	Dipeptidase 2, <i>gene</i>
<b>DPOC</b>	Doença pulmonar obstrutiva crônica
<b>DQ</b>	Departamento de Química
<b>dsRNA</b>	Ácido Ribonucleico de fita dupla, do inglês <i>double-stranded ribonucleic acid</i>
<b>dsRNA pIpC</b>	Ácido poliinosina-policitídílico de RNA sintético de fita dupla
<b>DV</b>	Demencia vascular

<b>E</b>	Proteína de envelope viral, do inglês <i>Envelope protein</i>
<b>EERP</b>	Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto
<b>ELISA</b>	Ensaio de imunoabsorção enzimática, do inglês <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
<b>ELOVL2</b>	Ácido graxo elongase 2, <i>gene</i>
<b>EM</b>	Esclerose múltipla
<b>EP4</b>	Receptor de Prostaglandina E subtipo 4, do inglês Prostaglandin E receptor subtype 4
<b>EPA</b>	Ácido eicosapentaenoico - Ácido (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)- icosa- 5,8,11,14,17-pentaenóico
<b>ESI</b>	Ionização por electrospray
<b>ESPIN</b>	Estado de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional
<i>et seq.</i>	<i>Sequentia</i> ; seguinte ou que se segue
<b>ETDA</b>	Ácido etilenodiamino tetra-acético, no inglês ethylenediaminetetraacetic acid
<b>FA</b>	Ácidos graxos, do inglês <i>fatty acid</i>
<b>FA/LM</b>	Ácidos graxos/Mediadores lipídicos
<b>FAAH</b>	Ácido graxo amido hidrolase, do inglês <i>Fatty acid amide hydrolase</i>
<b>FAPESP</b>	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
<b>FATP</b>	Proteína transportadora de ácidos graxos, do inglês <i>Fatty acid transport protein</i>
<b>FBS</b>	Soro fetal bovino
<b>FCFRP</b>	Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
<b>FFCLRP</b>	Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto
<b>FiO<sub>2</sub></b>	Fração inspirada de oxigênio
<b>Fiocruz</b>	Fundação Oswaldo Cruz
<b>FMRP</b>	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
<b>g</b>	Força g

<b>g</b>	Gramma
<b>GNAQ</b>	Subunidade alfa Q da Proteína G, do inglês <i>G Protein Subunit Alpha Q</i>
<b>GP IIIb</b>	Glicoproteína IIIb, descrição de CD36 em plaquetas e outras células
<b>GP IV</b>	<i>Cf.</i> GP IIIb
<b>GPI</b>	Glicosilposfatidilinositol
<b>GS1</b>	Gás nebulizador - fonte 1
<b>GS2</b>	Gás nebulizador - fonte 2
<b>h</b>	Hora(s)
<b>H<sub>2</sub>O</b>	Água
<b>H<sub>2</sub>O<sub>(d)</sub></b>	Água destilada
<b>H<sub>2</sub>O<sub>(m)</sub></b>	Água desionizada ultrapura (Água Milli-Q)
<b>HACL1</b>	2-hidroxiacil-CoA liase 1, <i>gene</i>
<b>HBsAg</b>	Antígeno de superfície do vírus da hepatite B, do inglês <i>Hepatitis B virus surface antigen</i>
<b>HBV</b>	Vírus da hepatite B, do inglês <i>Hepatitis B virus</i>
<b>HDL</b>	Lipoproteína de alta densidade, do inglês <i>high-density lipoprotein</i>
<b>HLA-DR</b>	receptor de superfície celular MHC classe II
<b>HPLC</b>	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, do inglês <i>high-performance liquid chromatography</i>
<b>HSP70</b>	Proteínas de choque térmico de 70 quilodalton, do inglês <i>Heat Shock Protein 70</i>
<b>HSP-RP</b>	Hospital São Paulo de Ribeirão Preto
<i>Ibid.</i>	<i>Ibidem</i> ; na mesma obra, já citado em outra página, anteriormente
<b>IC</b>	<i>Cf.</i> CI
<i>Id.</i>	<i>Idem</i> ; do mesmo autor; igualmente....

<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	Interferon gama
<b>IG</b>	Trato gastrointestinal
<b>IgA</b>	Imunoglobulina A
<b>IgG</b>	Imunoglobulina G
<b>IgM</b>	Imunoglobulina M
<b>IL</b>	Interleucina
<b>IL-10</b>	Interleucina 10
<b>IL-18</b>	Interleucina dezoito
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	Interleucina 1 beta
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>IMUNOCOVID</b>	Consórcio de Laboratórios de Pesquisa e Estudos em COVID-19 da Universidade de São Paulo
<b>INR</b>	Razão normalizada internacional, do inglês <i>International Normalized Ratio</i>
<b>IOT</b>	Intubação orotraqueal
<b>IP-10</b>	<i>Cf.</i> CXCL10
<b>IPTSP</b>	Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública
<b>IRAK-M</b>	Quinase M associada ao receptor IL-1
<b>IS</b>	Padrão interno, do inglês <i>internal standart</i>
<b>ISCM-RP</b>	Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto
<b>ISVF</b>	tensão de electropray
<b>JAK2</b>	Janus Kinase 2
<b>JNM</b>	Junção neuromuscular
<b>K</b>	Kelvin

<b>kDa</b>	Quilodaltons
<b>L</b>	Litros
<b>LC-MS/MS</b>	Cromatografia líquida de alta performance acoplado a espectrometria de massas, do inglês <i>high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry</i>
<b>LES</b>	Lúpus eritematoso sistêmico
<b>LIIP</b>	Laboratório de Inflamação e Imunologia das Parasitoses
<b>LIMP-2</b>	Proteína-2 de membrana integral lisossomal, do inglês <i>lysosomal integral membrane protein 2</i>
<b>LM</b>	Mediadores lipídicos, do inglês <i>lipid mediators</i>
<i>Loc. Cit.</i>	<i>Loco citado</i> ; no lugar citado; designa uma página de um trabalho já citado
<b>LOX</b>	Lipoxigenase
<b>LPS</b>	Lipopolissacarídeo
<b>LTA</b>	Ácido lipoteicóico, do inglês <i>Lypoteichoic Acid</i>
<b>LTB<sub>4</sub></b>	Leucotrieno B <sub>4</sub>
<b>LTB<sub>4</sub>R</b>	Receptor de LTB <sub>4</sub>
<b>m</b>	Metro
<b>M</b>	Molar
<b>M</b>	Proteína de membrana viral, do inglês <i>Membrane protein</i>
<b><i>m/z</i></b>	Massa/carga
<b>M1 mAChR</b>	Receptor muscarínico de acetilcolina do tipo M1
<b>m<sup>2</sup></b>	Metro quadrado
<b>m<sup>3</sup></b>	Metro cúbico
<b>M3 mAChR</b>	Receptor muscarínico de acetilcolina do tipo M3
<b>mAChR</b>	Receptor muscarinico de acetilcolina
<b>MAPKAPK2</b>	proteína quinase 2 ativada por MAPK, <i>gene</i>
<b>mCD14</b>	<i>Clueter</i> de diferenciação 14 ligado à membrana, do inglês <i>Membrane-bound Clueter of Differentiation 14</i>

<b>MeOH</b>	Metanol
<b>MERS</b>	Síndrome Respiratória do Oriente Médio, do inglês <i>Middle East Respiratory Syndrome</i>
<b>MERS- CoV</b>	Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio, do inglês <i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
<b>MG</b>	Miastenia <i>gravis</i>
<b>min</b>	Minutos
<b>mL</b>	Mililitro
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercúrio
<b>MMP-9</b>	Metaloproteinase 9
<b>Mol</b>	Mol
<b>MRM<sup>HR</sup></b>	Monitoramento de múltiplas reações por varredura de alta resolução
<b>mRNA</b>	Ácido ribonucleico mensageiro, do inglês <i>ribonucleic acid messenger</i>
<b>ms</b>	milissegundo(s)
<b>MS</b>	Ministério da Saúde
<b>MWs</b>	Peso Molecular, do inglês <i>molecular weights</i>
<b>N</b>	Nucleocapsídeo
<b>N</b>	Nucleocapsídeo, do inglês <i>Nucleocapsid</i>
<b>nACh</b>	Receptor nicotínico de Acetilcolina
<b>Naïve</b>	Virgens, ingênuo(a)
<b>NB1</b>	Laboratório de Biossegurança Nível 1
<b>NB2</b>	Laboratório de Biossegurança Nível 2
<b>NB3</b>	Laboratório de Biossegurança Nível 3
<b>ng</b>	Nanograma

<b>NH<sub>4</sub>Cl</b>	Cloreto de amônio
<b>NH<sub>4</sub>OH</b>	Hidroxido de Amonio
<b>NK</b>	Células <i>Natural Killers</i>
<b>NLR</b>	Relação Neutrófilo-Linfócito
<b>NLRP3</b>	Domínio pirina da família NLR contendo 3, do inglês <i>NLR family pyrin domain containing 3</i>
<b>NLRs</b>	Receptores do tipo NOD, do inglês <i>NOD-like receptors</i>
<b>nm</b>	Nanometros
<b>NNCS</b>	Sistema colinérgico não neuronal, Do inglês, <i>non-neuronal cholinergic system</i>
<b>n°</b>	Número
<b>NOD</b>	Domínio de oligomerização ligante de nucleotídeo
<b>Notæ</b>	Nota, observação.
<b>nsp</b>	Proteínas não estruturais, do inglês <i>non-structural protein</i>
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxigênio
<b>°C</b>	Grau Célsius
<b>OKM5</b>	Antígeno de diferenciação leucocitária CD36
<b>OLAH</b>	Oleoil-ACP hidrolase, <i>gene</i>
<b>OMS</b>	Organização mundial da saúde
<i>Op. cit.</i>	<i>Opus citatum</i> ; obra citada na mesma página
<b>OXER1</b>	oxoeicosanóide 1, <i>gene</i>
<b>oxLDL</b>	Proteínas de baixa densidade oxidada, do inglês <i>oxidation of low-density lipoprotein</i>
<b>Pa</b>	Pascal
<b>PAC</b>	Mediador peptidérgico da inervação pacaérgica
<b>PAMPs</b>	Padrões moleculares associados a patógenos
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Pressão parcial de oxigênio

<i>Passim</i>	Aqui e ali; em diversas passagens de uma obra
<b>PBMC</b>	<i>Cf.</i> PMN
<b>PBS</b>	solução salina tamponada com fosfato
<b>PBS</b>	Solução salina tamponada com fosfato
<b>PCR</b>	Proteína C reativa
<b>PECR</b>	peroxissomal trans-2-enoil-CoA redutase, <i>gene</i>
<b>pg</b>	Picograma(s)
<b>PGE<sub>2</sub></b>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
<b>pIpC</b>	Ácido poliinosina-policitidílico, do inglês polyinosine-polycytidylic acid
<b>PLA<sub>2</sub></b>	Fosfolipase A <sub>2</sub>
<b>pM</b>	Picomolar
<b>PMN</b>	Células polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos e basófilos)
<b>pmol</b>	Picomol
<b>PNI</b>	Programa Nacional de Imunizações
<b>POPG</b>	Palmitoil-oleoil-fosfatidilglicerol, do inglês <i>1-Palmitoyl-2-Oleoylphosphatidylglycerol</i>
<b>PPG-Bbio</b>	Programa de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia
<b>PPG-IBA</b>	Programa de Pós-graduação em Imunologia Básica e Aplicada
<b>ppm</b>	Parte por milhão
<b>Projeto S</b>	Projeto de imunização em Serrana
<b>PRR</b>	Receptor de reconhecimento de padrões
<b>psi</b>	Libra-força por polegada quadrada (lbf/in <sup>2</sup> ), do inglês <i>pound force per square inch</i>
<b>PTGS1</b>	Prostaglandina-endoperóxido sintase 1, <i>gene</i>
<b>RBD</b>	Domínio de ligação ao receptor, do inglês <i>Receptor Binding Domain</i>
<b>REST</b>	Fator de Transcrição Silenciador RE1

<b>RI</b>	Reflexo inflamatório
<b>RIG-I</b>	Gene indutível por ácido retinóico I, do inglês <i>retinoic acid-inducible gene I</i>
<b>RLRs</b>	Receptores do tipo RIG, do inglês <i>RIG like receptors</i>
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico, do inglês <i>ribonucleic acid</i>
<b>RT-qPCR</b>	Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase, do inglês <i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
<b>S</b>	Proteína de pico viral, do inglês <i>Spike protein</i>
<b>s</b>	Segundo
<b>S1</b>	Subunidade 1 da proteína de pico, do inglês <i>Spike protein S1 subunit</i>
<b>S2</b>	Subunidade 2 da proteína de pico, do inglês <i>Spike protein S2 subunit</i>
<b>SAC</b>	Serviço de Análises Clínicas
<b>SARS</b>	Síndrome Respiratória Aguda Grave, do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome</i>
<b>SARS-Cov-2</b>	Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória aguda grave, do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
<b>Sat.O2</b>	Saturação de oxigênio
<b>SBF</b>	Soro fetal de bovino
<b>sCD14</b>	<i>Clueter</i> de diferenciação 14 solúvel, do inglês <i>Cluster of Differentiation 14 soluble</i>
<b>sCD36</b>	<i>Clueter</i> de diferenciação 36 solúvel, do inglês <i>Cluster of Differentiation 36 Soluble</i>
<b>SLC5A7</b>	Família de transportadores de soluto
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>SNE</b>	Sistema nervoso entérico
<b>SPE</b>	Extração lipídica em fase sólida, do inglês <i>solid phase extraction</i>
<b>SR</b>	Receptor de eliminação

<b>ssDNA</b>	DNA de fita simples, do inglês <i>single-stranded DNA</i>
<b>ssRNA</b>	RNA de fita simples com sentido (positivo [ssRNA+]; negativo [ssRNA-]), do inglês <i>single-stranded RNA</i>
<b>SST</b>	Transformação do espaço de sinal
<b>STAT3</b>	Fator de transcrição ativado por tirosina quinase 3, do inglês <i>signal transducers and activators of transcription</i>
<b>SUS</b>	Sistema Único de Saúde
<b>T CD4+</b>	Linfócitos do tipo T CD4+ (auxiliar)
<b>T CD8+</b>	Linfócitos do tipo T CD8+ (citotóxico)
<b>TA</b>	Aspirado traqueal, do inglês <i>Tracheal aspirate</i>
<b>TCR<math>\gamma\delta</math><sup>+</sup></b>	Receptor de Linfócitos T $\gamma\delta$ positivo
<b>THEM4</b>	Tioesterase 4, <i>gene</i>
<b>TLR3</b>	Receptores do tipo <i>Toll 3, Toll Like Receptor 3</i>
<b>TLR4</b>	Receptores do tipo <i>Toll 4, Toll Like Receptor 4</i>
<b>TLR5</b>	Receptores do tipo <i>Toll 5, Toll Like Receptor 5</i>
<b>TLR7</b>	Receptores do tipo <i>Toll 7, Toll Like Receptor 7</i>
<b>TLR8</b>	Receptores do tipo <i>Toll 8, Toll Like Receptor 8</i>
<b>TLR9</b>	Receptores do tipo <i>Toll 9, Toll Like Receptor 9</i>
<b>TLRs</b>	Receptores do tipo <i>Toll, Toll Like Receptors</i>
<b>TMPRSS2</b>	Serina protease transmembrana 2, <i>Transmembrane Serine Protease 2</i>
<b>TNF</b>	Fator de necrose tumoral
<b>t-SNE</b>	Incorporação de vizinho estocástico via distribuição t
<b>TXB2</b>	Tromboxano B <sub>2</sub>
<b>™</b>	<i>Trade Mark Sign</i>
<b>UFAM</b>	Universidade Federal do Amazonas
<b>UFG</b>	Universidade Federal de Goiás

<b>UFSCar</b>	Universidade Federal de São Carlos
<b>UNA-SUS</b>	Universidade Aberta do Sistema Única de Saúde
<b>USP</b>	Universidade de São Paulo
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva
<b>v/v</b>	volume por volume
<b>VN</b>	nervo vago, Do inglês, <i>vagus nerve</i>
<b>VNS</b>	Estimulação nervosa vagal
<b>WHO</b>	Organização mundial da saúde, do inglês <i>World Health Organization</i>
<b>WT</b>	Selvagem, do inglês <i>Wild-type</i>
<b><math>\alpha</math></b>	Alfa
<b><math>\beta</math></b>	Beta
<b><math>\gamma</math></b>	Gama
<b><math>\delta</math></b>	Delta

## LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 – $F_{iO_2}$ Estimado .....	66
Equação 2 – $P_{aO_2}$ Estimado .....	66
Equação 3 – Razão $F_{iO_2}$ e $P_{aO_2}$ .....	66

## INTRODUÇÃO

“A esperança tem duas filhas lindas, a indignação e a coragem; a indignação nos ensina a não aceitar as coisas como estão; a coragem, a mudá-las”.

(Aurélio Agostinho de Hipona)

## 1.1.Histórico

No início de nossos trabalhos, e da escrita desta monografia, em 03 de maio de 2020, o Brasil apresentava 101.147 contaminados e 7.025 mortos<sup>13</sup> [grifo nosso].

Este século viu a disseminação global de dois coronavírus anteriormente desconhecidos. Em novembro de 2002, o primeiro caso conhecido de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS<sup>14</sup>), ocorreu em Foshan, China [1]. Novos casos surgiram na China continental e, em fevereiro de 2003, mais de 300 casos foram relatados, cerca de um terço dos quais em profissionais de saúde [1]. Indivíduos que foram infectados e posteriormente viajaram, espalharam o surto para Hong Kong [2] e de lá para o Vietnã, Canadá e vários outros países [3].

Em março de 2003, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleceu uma rede de laboratórios para determinar o agente causador da SARS. Um esforço global notável levou à identificação do Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV<sup>15</sup>), no início de abril daquele ano [4]–[6]. Em julho de 2003 e após um total de 8.096 casos notificados, incluindo 774 mortes em 27 países [7], não foram detectadas mais infecções e a pandemia de SARS foi declarada encerrada. Cinco casos adicionais de SARS, resultantes de transmissão zoonótica, ocorreram em dezembro de 2003 a janeiro de 2004 [8], mas nenhum caso humano de SARS foi detectado desde então. Medidas de controle de infecção, em vez de intervenções médicas, acabaram com a pandemia de SARS. No entanto, alguns vírus semelhantes ao SARS-CoV encontrados em morcegos demonstraram, em meados da década passada, serem capazes de infectar células humanas sem adaptação prévia [9], [10], indicando, desde 2013, que a SARS poderia ressurgir.

Em junho de 2012, 10 anos após o primeiro surgimento do SARS-CoV, um homem na Arábia Saudita morreu de pneumonia aguda e insuficiência renal. Um novo coronavírus, o Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV<sup>16</sup>), foi isolado de seu escarro [11]. Um conjunto de casos de doença respiratória grave ocorreu em abril de 2012 em um hospital na Jordânia e foi diagnosticado retrospectivamente

---

<sup>13</sup> G1 (São Paulo) **Brasil tem 7.025 mortes e 101.147 casos confirmados por coronavírus, diz ministério**. País registrou 275 mortes a mais nas últimas 24 horas. Disponível em: <https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2020/05/03/brasil-tem-7025-mortes-e-101147-casos-confirmados-por-coronavirus-diz-ministerio.ghtml>. Acesso em: 20 maio 2020.

<sup>14</sup> Do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome*;

<sup>15</sup> Do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus*;

<sup>16</sup> Do inglês, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*;

como Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS<sup>17</sup>) (Hijawi *et al.*, 2013), e um conjunto de três casos de MERS no Reino Unido foi identificado em setembro de 2012 [12]. O MERS-CoV continuou a surgir e se espalhar para países fora da Península Arábica como resultado de viagens de pessoas infectadas; muitas vezes, esses casos importados de MERS resultaram em transmissão nosocomial. Em maio de 2015, uma única pessoa retornando do Oriente Médio iniciou um surto hospitalar de MERS na Coreia do Sul que envolveu 16 hospitais e 186 pacientes [13]. Até 26 de abril de 2016, havia 1.728 casos confirmados de MERS, incluindo 624 mortes em 27 países [14].

Em 31 de dezembro de 2019, houve a primeira notificação oficial a OMS acerca de numerosos casos de um tipo de pneumonia de etiologia desconhecida, na cidade de Wuhan, China [15]. Em 31 de janeiro de 2020 a OMS declarou Estado de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional [16], e imediatamente apontado o agente etiológico como sendo um  $\beta$ -Coronavírus, diferentemente daqueles que ocasionaram os surtos de SARS e MERS. Este novo agente etiológico, foi denominado Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2<sup>18</sup>). Em fevereiro de 2020 a OMS nomeou a síndrome como Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19<sup>19</sup>) [17].

Apesar dos esforços em conter a doença em 11 de março de 2020 a OMS declarou Estado Pandêmico para a COVID-19, em um quadro com mais de 118.000 casos em 114 países e mais de 4.000 mortes decorrentes da doença [18]. Em poucos dias a Europa se tornou o epicentro da pandemia [19], seguido da explosão de casos nos Estados Unidos, sendo a cidade de Nova York o centro dos casos no país. Enquanto isso a epidemia se espalhou por países da América Latina, incluindo o Brasil [20].

No Brasil, em 3 de fevereiro de 2020 foi declarado Estado de Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) pelo Ministério da Saúde [21]. Três dias depois foi sancionada a Lei n° 13.979 que dispunham as medidas que poderiam ser adotadas para o enfrentamento do ESPIN decorrente da COVID-19 [22], entre as medidas dispostas no decreto destaque para:

- I. Isolamento: separação de pessoas doentes ou contaminadas, ou de bagagens, meios de transporte, mercadorias ou encomendas postais afetadas, de outros, de maneira a evitar a contaminação ou a propagação do coronavírus e;

---

<sup>17</sup> Do inglês, *Middle East Respiratory Syndrome*.

<sup>18</sup> Do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*.

<sup>19</sup> Do inglês, *Coronavirus Disease 2019*

- II. Quarentena: restrição de atividades ou separação de pessoas suspeitas de contaminação das pessoas que não estejam doentes, ou de bagagens, contêineres, animais, meios de transporte ou mercadorias suspeitos de contaminação, de maneira a evitar a possível contaminação ou propagação do coronavírus.

O primeiro caso confirmado de COVID-19 no país foi anunciado pelo Ministério da saúde no dia 26 de fevereiro de 2020, no estado de São Paulo [23], e 5 meses depois o Brasil se tornou o segundo país com mais casos da doença no mundo [24]. Em 27 de março de 2020 foi oficializado pelo Ministério da Saúde por meio de nota informativa (nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS) o uso de cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com sintomas leves, graves e moderados classificados e caracterizados no documento [25], e mesmo mostrando-se medicamentos ineficazes, o Ministério da Saúde continua até o presente momento, após 2 anos do início da pandemia, a recomendar o uso destes medicamentos [26].

Sob um estado de emergência sem precedentes, a comunidade científica mundial se debruçava nos estudos sobre a COVID-19, especialmente na compreensão da doença e no desenvolvimento vacinal. No Brasil, sob inercia do Governo Federal, os dois principais institutos de pesquisas, Instituto Butantan (São Paulo, Brasil), e a Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) (Rio de Janeiro, Brasil), celebraram acordos com a biofarmacêutica Sinovac Biotech (Pequim, China), e com o conglomerado farmacêutico AstraZeneca (Cambridge, Reino Unido), respectivamente, para o desenvolvimento de vacinas e transferências de tecnologias (ANVISA, 2021). Em janeiro de 2021 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o uso emergencial destas vacinas e deu-se início a Campanha Nacional de Imunização contra a COVID-19.

Frente ao crescimento exponencial de casos e mortes decorrentes da COVID-19, o Brasil enfrentou um colapso nos sistemas de saúde [27]. Segundo dados divulgados, em março de 2021 a situação foi classificada como extremamente crítica, em 24 das 27 unidades federativas, incluindo o Distrito Federal, com taxas de ocupação iguais ou superiores a 80% nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) [28]. Nessa ambiência, apesar das taxas inferiores a 100% havia filas de espera por leitos, configurando o colapso no sistema de saúde [29].

Ainda, em fevereiro de 2021, foi realizado um estudo pioneiro no mundo, o Projeto S, realizado pelo Instituto Butantan acerca da eficiência da vacina CoronaVac [30]. No referido trabalho, quase todos os adultos residentes na cidade de Serrana, na região

metropolitana de Ribeirão Preto, São Paulo, receberam as duas vacinas necessárias entre os meses de fevereiro e abril [31]. Os resultados da pesquisa apontaram a queda dos casos sintomáticos de COVID-19 em 80%, as internações, 86%, e as mortes, 95% após a segunda vacinação do último grupo [32]. Adicionalmente, a pesquisa também demonstrou a queda de incidência da doença em relação as cidades vizinhas e, que, a vacinação protegeia além dos vacinados, também as pessoas não vacinadas [32].

Cerca de dois anos e meio após o início da pandemia (junho de 2022), cerca de 60% da população mundial apresenta a vacinação completa contra a COVID-19, ou seja, com pelo menos duas doses da vacina e, 65,7% da população apresenta ao menos uma dose [33]. Já no Brasil, segundo dados do Ministério da saúde, cerca de 78,3% da população se encontra com a vacinação completa, passando dos mais de 31 milhões de casos confirmados e mais de 650 mil óbitos confirmados [34].

Visto as informações apresentadas é evidente que a pandemia da COVID-19 resultou e, resultará em impactos ainda não dimensionados na sociedade. Assim, estudos que visem elucidar os mecanismos da doença e seus efeitos, além de apontar soluções, são de extrema importância do ponto de vista científico, clínico e social.

## 1.2.SARS-CoV-2

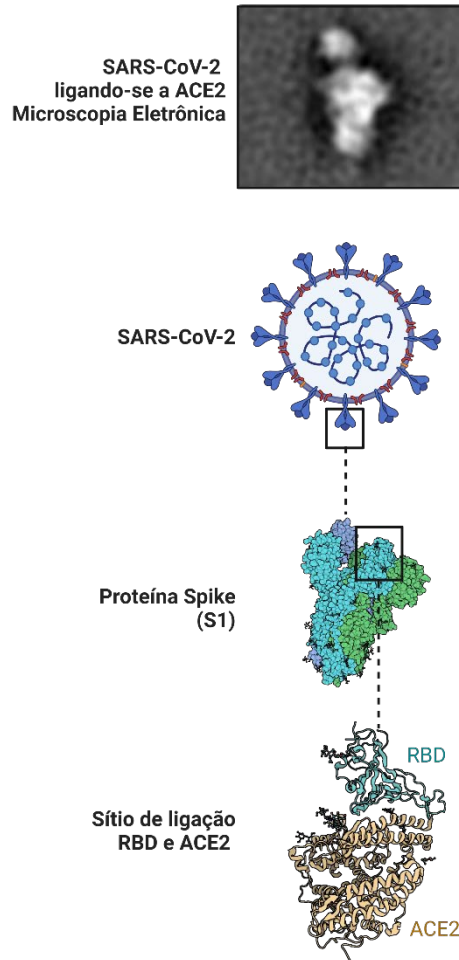
Os Coronavírus pertencem a família *Coronaviridae* e são vírus de RNA de fita simples de sentido positivo envelopados [35]. Todos os Coronavírus altamente patogênicos, incluindo SARS-CoV-2, pertencem ao gênero *Betacoronavirus*, grupo 2 [35]. A sequência do genoma SARS-CoV-2 compartilha aproximadamente 80% de identidade de sequência com SARS-CoV e cerca de 50% com MERS-CoV [36], [37]. Dois terços de seu genoma codificam 16 proteínas não estruturais (nsp<sup>20</sup>) que compõem o complexo de replicase [38]. O terço restante codifica 9 proteínas acessórias e 4 proteínas estruturais: *Spike* (S), envelope (E), membrana (M) e nucleocapsídeo (N). Destas a proteína *Spike* é a responsável por mediar a entrada do SARS-CoV-2 nas células hospedeiras [39], e ainda seu gene codificante é altamente variável quando comparado ao SARS-CoV, compartilhando menos de 75% de identidade de nucleotídeo [35], [36], [40]. A proteína *Spike* tem um domínio de ligação ao receptor (RBD<sup>21</sup>) que medeia o contato direto com um receptor

---

<sup>20</sup> Do inglês, *non-structural protein*

<sup>21</sup> Do inglês, *Receptor Binding Domain*

celular, enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2<sup>22</sup>) (**Figura 1**), e um sítio de clivagem polibásico S1/S2 que é clivado proteoliticamente pela catepsina L celular e pela serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2<sup>23</sup>) [40], [41]. A TMPRSS2 facilita a entrada viral na superfície da membrana plasmática, enquanto a catepsina L ativa o SARS-CoV-2 Spike em endossomos e pode compensar a entrada em células que não possuem TMPRSS2 (**Figura 2**).



**Figura 1: Interação SARS-CoV-2 e ACE2 na infecção celular.** Esquema do direcionamento do SARS-CoV-2 ao receptor ACE2 e entrada na célula infectada. Observe a interação cooperativa entre ambas as subunidades virais S1 e S2 e ACE2 ligado à superfície celular. Criado com [BioRender.com](https://www.biorender.com) pelo Laboratório Glaunsinger [42], e adaptado por Vinicius E. Pimentel.

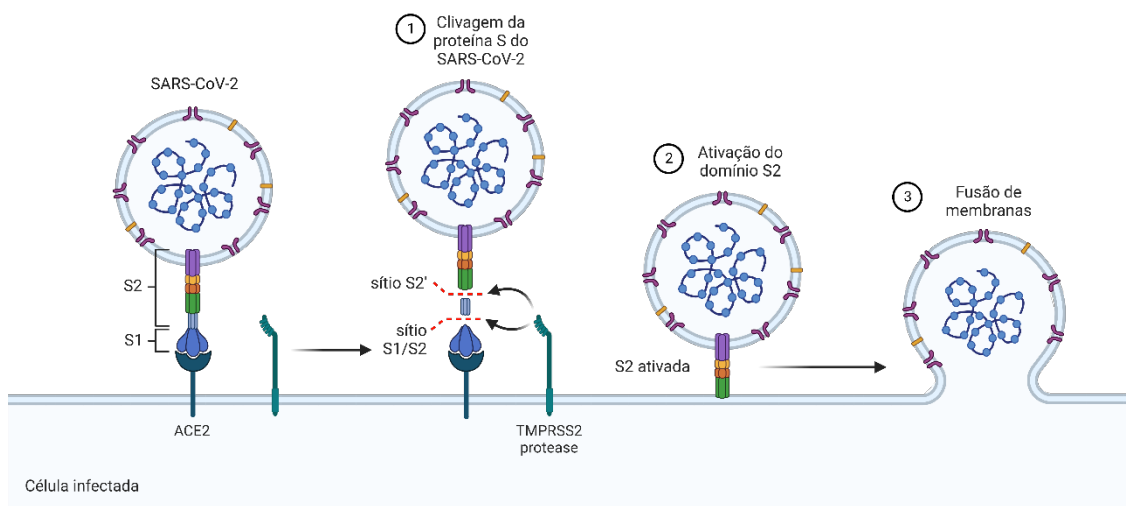
Uma vez que o SARS-CoV infecta o hospedeiro através do trato respiratório, células epiteliais das vias aéreas e alveolares, células endoteliais vasculares e macrófagos

<sup>22</sup> Do inglês, *Angiotensin Converting Enzyme 2*

<sup>23</sup> Do inglês, *Transmembrane Serine Protease 2*

alveolares estão entre seus primeiros alvos de infecção viral [39], [43]–[45]. Estas células são provavelmente o ponto chave para infecção precoce e replicação subsequente devido à sua expressão de ACE2 [46]. Embora o mRNA de ACE2 seja detectado em biópsias pulmonares de humanos e de muitos mamíferos (morcegos, furões, gatos, cães etc.), sua expressão é bastante baixa em comparação com tecidos extrapulmonares [47].

Assim, a permissividade dessas células para SARS-CoVs pode depender de fatores intrínsecos adicionais e ainda não elucidados que auxiliam na infecção eficiente. A entrada viral pode depender fortemente da expressão de TMPRSS2, porque quantidades quase indetectáveis de ACE2 ainda suportam a entrada de SARS-CoV enquanto o TMPRSS2 estiver presente [48] (**Figura 2**).



**Figura 2: Mecanismo de entrada viral do SARS-CoV-2.** A proteína SARS-CoV-2 S se engaja com o receptor ACE2 do hospedeiro e é subsequentemente clivada nos locais S1/S2 e S2' pela protease TMPRSS2. Isso leva à ativação do domínio S2 e impulsiona a fusão das membranas virais e do hospedeiro. Criado com [BioRender.com](https://www.biorender.com) pelo Laboratório Glausinger [42], e adaptado por Vinícius E. Pimentel.

Ao longo da história natural do SARS-CoV-2, variações virais ocorram através de alterações de nucleotídeos que surgem naturalmente no genoma viral durante a replicação. Essas alterações ocorrem em uma taxa mais alta em vírus de RNA do que em vírus de DNA [49]. No entanto, a taxa na qual essas alterações de nucleotídeos ocorrem nos Coronavírus é significativamente menor do que a de outros vírus de RNA, uma vez que possuem uma enzima que corrige alguns erros cometidos durante a replicação [50]. Alterações genômicas vantajosas em relação à replicação viral, transmissão e evasão imune aumentarão em frequência em uma população por causa da seleção natural [51]. A evasão imune ocorre quando alterações genômicas tornam a resposta imune ineficaz devido à sua

incapacidade de reconhecer e eliminar o vírus. Pelo contrário, as alterações genômicas que reduzem a aptidão viral serão eliminadas da população de vírus circulantes [52].

O SARS-CoV-2 originou-se plausivelmente como resultado da recombinação entre espécies entre Coronavírus de morcego e pangolim [53], e é provável que as variantes do SARS-CoV-2 estejam surgindo como resultado da recombinação [54], [55].

A variante  $\alpha$  (B.1.1.7) foi detectada pela primeira vez no final de setembro de 2020 e rapidamente se tornou a cepa predominante no Reino Unido [56]. A variante  $\beta$  (B.1.351), detectada pela primeira vez em outubro de 2020, tornou-se a cepa dominante resultando na segunda onda na África do Sul [57].

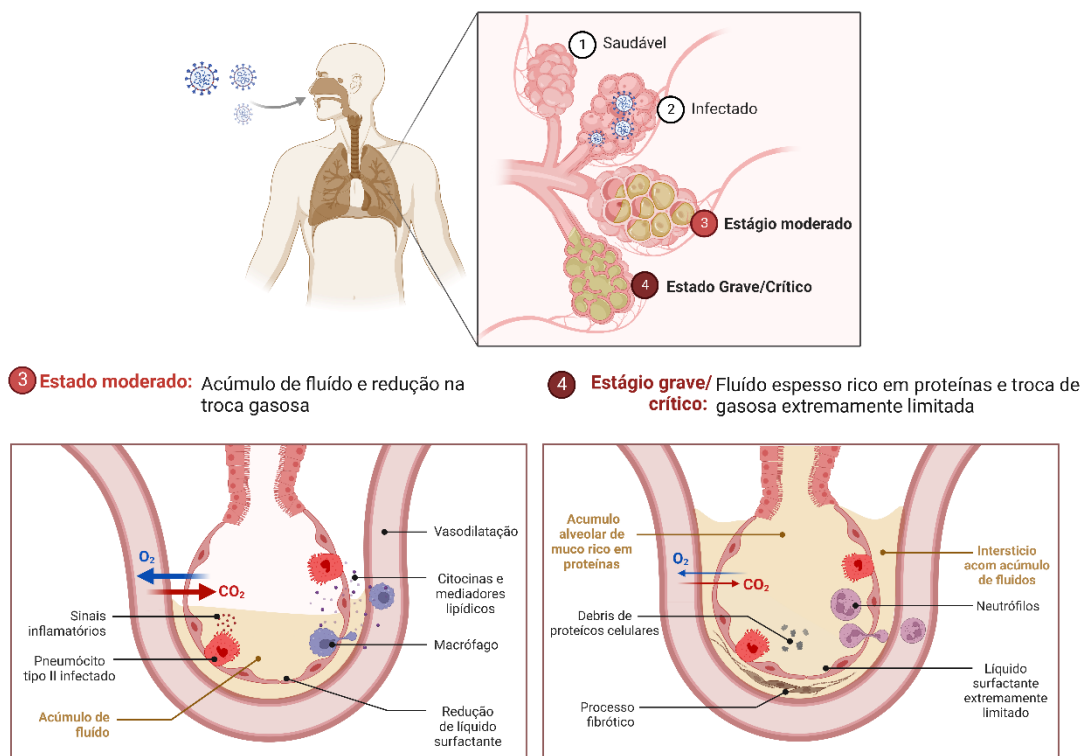
Da mesma forma, a variante  $\gamma$  (P.1) foi detectada em quatro brasileiros que viajaram ao Japão em janeiro de 2021 [58], e foi responsável pelo ressurgimento de infecções em Manaus (Amazonas, Brasil) [59]. Variante  $\delta$  (B.1.617.2), detectada pela primeira vez em dezembro de 2020, foi responsável pelo aumento maciço de casos causando uma segunda onda na Índia [60], [61] e infecções em vários locais nos Estados Unidos [62]. A variante  $\theta$  (B.1.1.529), a última variante de preocupação anunciada pela OMS, foi detectada pela primeira vez em novembro de 2021 por laboratórios de vigilância genômica de classe mundial na África do Sul e foi encontrada em muitos países ao redor do mundo [63]. O surgimento dessas variantes é preocupante, pois podem afetar a transmissibilidade viral, virulência e taxa de reinfeção por escapar da imunidade natural e induzida por vacina [64].

### **1.3. Patogênese e manifestação clínica da COVID-19**

Pessoas infectadas com SARS-CoV-2 possuem uma ampla gama de sintomas clínicos, de doença leve, até mesmo assintomática a uma pneumonia aguda [65]. Em geral, a COVID-19 pode ser estudada em três estágios: 1) estado assintomático; 2) respostas das vias aéreas superiores; e 3) hipóxia e progressão para pneumonia aguda [66], [67].

No estágio 1 (nos dois primeiros dias iniciais de infecção), os pacientes são assintomáticos, mas contagiosos. O vírus inalado se liga às células epiteliais na cavidade nasal e começa a replicar. Essa proliferação local do vírus é capaz de induzir uma resposta imune inata limitada [65], [68]. Embora a carga viral seja geralmente baixa durante os primeiros dias da infecção, o SARS-CoV-2 pode ser detectado por *swabs* nasais e da garganta e isso pode ser valioso para prever o curso clínico subsequente [66].

Nos dias seguintes (estágio 2), o vírus migra para o trato respiratório inferior e induz cada vez mais respostas imunes inatas. No estágio 2, as manifestações clínicas da doença COVID-19 podem ser claramente observadas [65]. Algumas citocinas de resposta inata (por exemplo, CXCL10) podem ser marcadores prognósticos e preditivos úteis para infecciosidade subsequente e curso clínico [68]. Esses marcadores preditivos também podem ajudar os médicos a decidir se os pacientes precisam de monitoramento mais agressivo ou não [65], [67].



**Figura 3: Patofisiologia pulmonar na COVID-19.** Após entrar no corpo pela boca ou pelo nariz, o SARS-CoV-2 entra nos pulmões, onde utiliza suas distintas proteínas de picos para infectar as células alveolares. Em resposta, o sistema imunológico ataca a área de infecção, matando células alveolares saudáveis no processo. A redução do surfactante das células epiteliais alveolares tipo II, juntamente com o aumento do acúmulo de fluido nos alvéolos, causa a redução ou a severa obstrução das trocas gasosas. Adaptação didática [69]. Criado utilizando [BioRender.com](https://www.biorender.com) por Amina Tucak [70] e readaptado por Vinícius Pimentel.

Além dos marcadores citados anteriormente, nosso grupo de pesquisa identificou outros possíveis biomarcadores, tais como s-TREM1, HLA-G, hormônios sexuais, ACh e metaloproteínas [71]–[74]. Normalmente, mais de 80% das pessoas infectadas apresentam sintomas leves e devem ser monitoradas em casa, mas quase 20% delas evoluem para o estágio 3 da doença e até desenvolvem pneumonia aguda [65], [66], [69]. De acordo com estimativas iniciais, a taxa de mortalidade por COVID-19 na população geral

é de cerca de 2%, mas isso varia notavelmente em idosos e pessoas com doença subjacente [66], [67].

Ressalta-se que algumas das pessoas infectadas, são assintomáticas, não sendo detectadas pelos sistemas de saúde, dada a ausência do comparecimento destes indivíduos aos hospitais ou clínicas para serem examinados e devidamente laudados. Assim, as taxas de letalidade e morbidade precisam ser revisadas [66]. No estágio 3, o SARS-CoV-2 atinge a unidade funcional ou de troca gasosa do pulmão, que consiste em ductos alveolares, sacos alveolares e alvéolos [75], [76]. Este vírus infecta principalmente pneumócitos do tipo II em comparação com outras células [77]–[79]. A propagação do vírus dentro das células do tipo II e, conseqüentemente, ocasione muitas partículas virais, fazendo com que essas células sofram apoptose e morram [78].

#### 1.4. Resposta imune à infecção por Coronavírus

Evidências mostraram que pacientes com COVID-19 apresentam uma desregulação da resposta imune que leva ao desenvolvimento de hiperinflamação viral [80]. Durante a progressão da doença, ocorre um aumento da contagem de neutrófilos com maior relação neutrófilo-linfócito (NLR), aumento de citocinas inflamatórias, tais como, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF), bem como monocitopenia, eosinofilia, basofilia e neutrofilia [81], [82].

As células imunes inatas expressam PRRs para detectar PAMPs que incluem receptores de lectina do tipo C (CLRs), receptores do tipo NOD (NLRs), receptores do tipo RIG-I (RLRs) e TLRs [83], [84]. Os vírus de RNA, como o Coronavírus, são reconhecidos por receptores de RNA citosólico e endossomal, incluindo RIG-I e TLRs (TLR2, TLR3 e TLR7), respectivamente [85]–[87].

Os papéis distintos das subpopulações de monócitos são de particular interesse. A população  $CD14^{low}CD16^{high}$ , que tem sido relatada como tendo potente função antiviral [88], correlacionada com ao aumento da gravidade da doença durante a infecção pelos vírus influenza, Ebola e Zika [89]–[91]. E muito pouco se sabe sobre a função dos monócitos  $CD14^{high}CD16^{+}$ , entretanto eles foram associados à responsividade mediada por anticorpos em infecções virais, como Dengue e Zika [89], [92], [93], sugerindo que estes correceptores são marcadores amplamente responsivos para infecções virais. Os monócitos  $CD14^{high}CD16^{+}$  parecem estar preparados para uma apresentação eficiente de antígenos [91]. Em macacos que foram vacinados por via intramuscular com mRNA

encapsulado em nanopartículas lipídicas, monócitos CD14<sup>high</sup>CD16<sup>+</sup> foram os mais eficientes em englobar, traduzir o mRNA estranho e apresentar a proteína, particularmente nos linfonodos [94].

Indivíduos com COVID-19 podem apresentar-se de forma assintomática ou com manifestações que vão desde síndrome do desconforto respiratório agudo até hiperinflamação sistêmica e falência de órgãos, eventos atribuídos a tempestades de citocinas e lipídeos [95], [96]. Ácidos graxos (FA) poli-insaturados livres, como AA mediadores lipídicos (LM), regulam a inflamação [97], [98], e recentemente alterações em seus níveis foram demonstrados na COVID-19 [96], [99]. Recentemente demonstramos que a liberação de dois importantes LM ou eicosanoides, a PGE<sub>2</sub> e o LTB<sub>4</sub>, podem ser reguladas pelos receptores CD14 e CD36, respectivamente [100], [101]. Entretanto, o papel dos LM assim como do CD14 e do CD36 na infecção por SARS-CoV-2, ainda precisam ser melhor investigados.

### 1.5. Clusters de diferenciação 14 e 36

O *Cluster* de diferenciação 14 (CD14<sup>24</sup>), é um antígeno encontrado em monócitos humanos e o primeiro receptor de reconhecimento de padrões (PRR<sup>25</sup>) identificado que se liga diretamente ao lipopolissacarídeo (LPS) [102]. É conhecido há muito tempo como um correceptor para vários Receptores do tipo *Toll* (TLRs<sup>26</sup>) que transferem os produtos da parede celular bacteriana para os TLRs envolvendo a cascata de sinalização tanto na superfície da célula quanto no compartimento endossomal fazendo o sistema imunológico inato reagir prontamente a estímulos como infecção ou lesão resultando em dano celular [102], [103]. Além de suas funções na imunidade inata, o CD14 aparenta ter um papel mais geral na regulação do câncer, aterosclerose, doenças metabólicas e assim por diante [104].

O gene CD14 codifica um RNA que após a tradução, sua sequência C-terminal é substituída pela âncora glicosilfosfatidilinositol (GPI). Portanto, as formas de CD14 ligadas à membrana (mCD14) são ancoradas na superfície da membrana celular pela cauda GPI. Formas solúveis de CD14 (sCD14) podem ser secretadas por células ativadas que liberam CD14 por liberação dependente ou independente de proteinase [105]. O mCD14 é altamente expresso em células de linhagem mieloide, como monócitos, macrófagos,

<sup>24</sup> Do inglês, *Cluster of differentiation 14*

<sup>25</sup> Do inglês, *Pattern recognition receptors*

<sup>26</sup> Do inglês, *Toll like receptors*

DCs e micróglia, e está presente em menor grau em células não imunes. sCD14 existe no soro, líquido cefalorraquidiano e outros fluidos corporais, para conferir responsividade às células que não expressam CD14 [106]–[108].

O correceptor, tanto o mCD14 quanto o sCD14 sensibilizam as células ao LPS, transferindo moléculas de LPS para o TLR4 e esta função está amplamente descrita e estabelecida na literatura [104] (**Figura 4**).

O grande tamanho da porção N-terminal do CD14 permite variação estrutural na porção hidrofóbica dos ligantes. Assim, o CD14 possui uma ampla gama de ligantes, incluindo Padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs<sup>27</sup>) (principalmente de bactérias e vírus) e moléculas endógenas, como proteína de choque térmico, fosfolípido e amiloide. O CD14 é necessário para o efeito celular induzido por parte de ligantes, como LPS, ácido lipoteicóico (LTA<sup>28</sup>) e proteínas de choque térmico de 70 kDa (HSP70<sup>29</sup>). Para a maioria dos outros ligantes, o CD14 funciona apenas como um adaptador e um correceptor de TLR para aumentar sua afinidade com TLR e aumentar sua atividade [104].

Os ácidos nucleicos virais são PAMPs eficazes. Acredita-se que o CD14 se ligue diretamente a um análogo sintético de RNA de fita dupla (dsRNA), denominado ácido poliinosina-policitidílico (pIpC) de RNA sintético (dsRNA pIpC), este análogo auxilia na captação celular de CD14 e o leva a TLR3 para produzir ativação celular. Consequentemente CD14 medeia a captação de pIpC e aumenta a sinalização de TLR3 [109], mas não desempenha nenhum papel significativo na ativação celular dependente de TLR7/8 induzida por ssRNA [110]. Para vírus de DNA de fita simples (ssDNA<sup>30</sup>), o CD14 liga-se diretamente ao 5'—C—*fosfato*—G—3'-DNA<sup>31</sup> (CpG-DNA) para promover seu reconhecimento<sup>32</sup>, culminando na secreção de citocinas pró-inflamatórias [110]. Destaca-se que sCD14 aumenta diferencialmente a ativação de TLR9 com tratamento de diferentes classes de oligodesoxinucleotídeos CpG [111]. O CD14 pode mediar o processo de internalização do CpG-DNA, o que indica que o CD14 aparece como correceptor de TLR9 aumentando a endocitose do ligante [110] (**Figura 4**).

---

<sup>27</sup> Do inglês, Pathogen-associated molecular pattern;

<sup>28</sup> Do inglês, lipoteichoic acid;

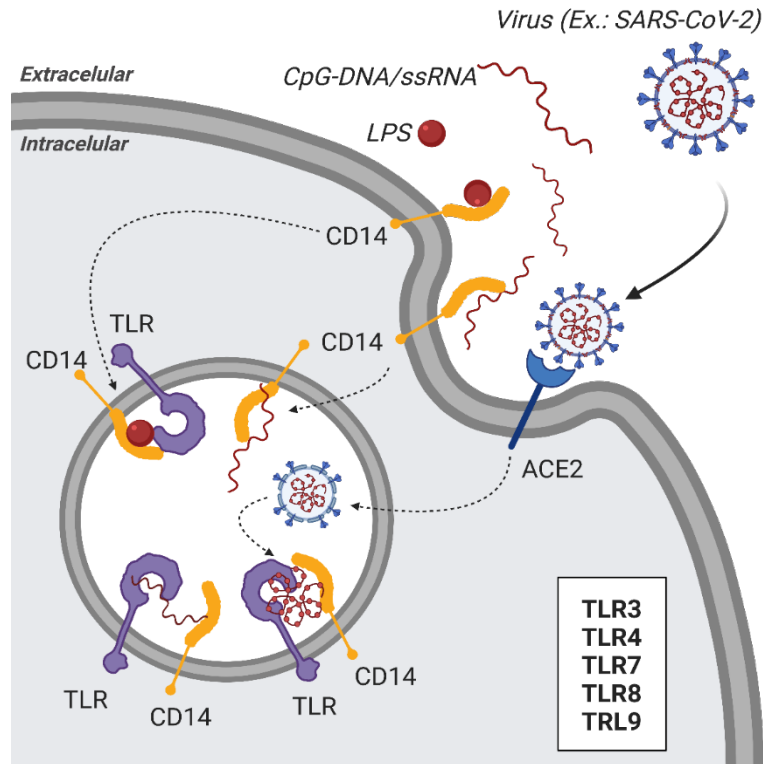
<sup>29</sup> Do inglês, Heat Shock Protein 70;

<sup>30</sup> Do inglês, *single-stranded* DNA;

<sup>31</sup> Citosina-fosfato-Guanina (CpG), do inglês *cytosine-phosphate-guanine*;

<sup>32</sup> TLR9 dependente de CpG-DNA;

Além do ácido nucleico, várias proteínas virais, como a proteína de fusão do vírus sincicial respiratório, citomegalovírus (CMV), vírus da hepatite B (HBV<sup>33</sup>) e antígeno de superfície do vírus da hepatite B (HBsAg<sup>34</sup>), também podem ser reconhecidas pelo CD14 para induzir a resposta imune inata [112]–[114] (**Figura 4**).



**Figura 4: Esquema simplificado das vias de CD14 como correceptores de TLRs nas condições interativas com LPS, CpG-DNA, ssRNA e vírus.** O esquema mostra que o CD14 se associa ao DNA/ssRNA na membrana plasmática e promove sua endocitose. Os vírus ssRNA entram no endossomo de uma forma independente de CD14. A acidificação destrói o envelope viral, liberando o genoma viral ssRNA. No endossomo, o CD14 funciona como correceptor para TLR7 e TLR9 no reconhecimento de ssRNA e DNA. O modelo mostra que o CD14 se associa ao DNA/ssRNA na membrana plasmática e promove sua endocitose. Os vírus ssRNA entram no endossomo de uma forma independente de CD14. A acidificação destrói o envelope viral, liberando o genoma viral ssRNA. No endossomo, o CD14 funciona como correceptor para TLR7 e TLR9 no reconhecimento de ssRNA e DNA. O modelo mostra que o CD14 se associa ao DNA/ssRNA na membrana plasmática e promove sua endocitose. Os vírus ssRNA entram no endossomo de uma forma independente de CD14. A acidificação destrói o envelope viral, liberando o genoma viral ssRNA. No endossomo, o CD14 funciona como correceptor para TLR7 e TLR9 no reconhecimento de ssRNA e DNA. Criado utilizando [BioRender.com](https://www.biorender.com) por Mason, *et al.* [70] e readaptado por Vinícius Pimentel.

Outras moléculas endógenas podem se ligar ao CD14, ácidos graxos como o Palmitoil-oleoil-fosfatidilglicerol (POPG) e dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG). Posteriormente, são rapidamente internalizados e usados como fontes de araquidonato para a

<sup>33</sup> Do inglês, Hepatitis B vírus.

<sup>34</sup> Do inglês, Hepatitis B virus surface antigen

síntese de leucotrienos [115], além de atuar em sua forma solúvel, como transportador de fosfolípidios até as células, mediando o influxo e efluxo de membranas para partículas lipídicas, especialmente de HDL<sup>35</sup> [106].

O *Cluster* de diferenciação 36 (CD36<sup>36</sup>) foi descrito pela primeira vez em 1977 como glicoproteína IV (GP IIIb ou GP IV) [116]. Dez anos depois, a proteína mostrou-se idêntica ao antígeno reconhecido pelo anticorpo monoclonal OKM5, um marcador para monócitos e macrófagos e designado como antígeno de diferenciação leucocitária CD36 [117]. Nesse mesmo ano, foi relatado que o CD36 era o receptor celular da trombospondina [118], implicando um papel do CD36 na agregação plaquetária irreversível, bem como na aderência de eritrócitos infectados com o parasita da malária, *Plasmodium falciparum*, ao endotélio [119]. Posteriormente, descobriu-se que o CD36 é um receptor de macrófagos para lipoproteínas de baixa densidade oxidada (oxLDL<sup>37</sup>), estabelecendo assim seu papel como receptor *scavenger* [120], e que o CD36 atua como facilitador do transporte de ácidos graxos de membrana [121]. Atualmente, sabe-se que o CD36 é um membro de uma superfamília de proteínas receptoras de eliminação (classe B), que também inclui o receptor de eliminação (SR)-B1 e a proteína-2 de membrana integral lisossomal (LIMP-2<sup>38</sup>). Essas três proteínas compartilham sua estrutura, que compreende dois domínios transmembrana, um domínio extracelular relativamente grande e as porções amino e carboxi-terminais e localizados dentro do citoplasma [122]. Sumariamente, CD36 é uma proteína de membrana plasmática que possui função de *clearance* [123], sendo expressos em vários tipos celulares, como os eritrócitos, plaquetas, células da imunidade inata e células não imunes, mas que estão envolvidas na ingestão, gasto e armazenamento de energia em forma de gordura, tal qual os adipócitos, músculos, hepatócitos e células intestinais [124], [125].

Neste sentido o CD36 desempenha um papel fundamental no metabolismo glicídico, especialmente energético, controlando a captação de ácidos graxos e moléculas de colesterol [124], [126]. Ainda, CD36 envolve-se em muitas respostas inflamatórias dependentes de TLRs induzidas por ligantes, como o CD14 e produtos associados a partículas lipídicas e proteicas de origem exógena, podendo ser bacterianas, virais, ou endógenas como a trombospondina (TSP-1) e as fibrilas A $\beta$ , que estão intimamente envolvidas

---

<sup>35</sup> Do inglês, *high-density lipoprotein*

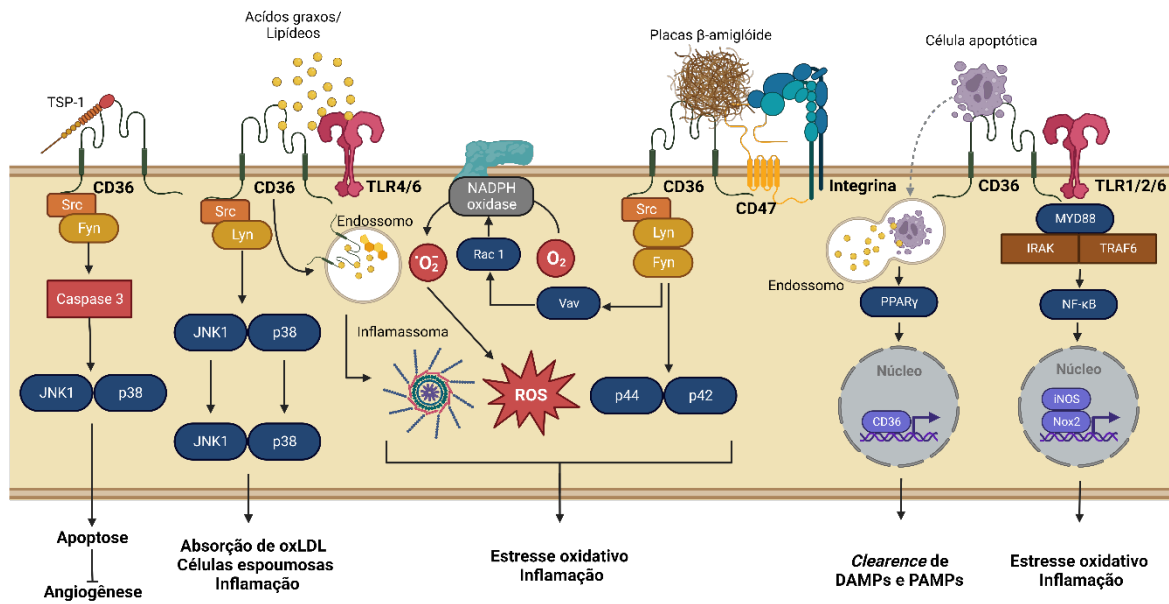
<sup>36</sup> Do inglês, *cluster of differentiation*

<sup>37</sup> Do inglês, *oxidation of low-density lipoprotein*

<sup>38</sup> Do inglês, *lysosomal integral membrane protein 2*

de angiogênese, coagulação e apoptose [101], [127]–[131], vias estas que ficam desequilibradas durante a infecção por SARS-CoV-2 [132]–[135]. Ainda no contexto inflamatório, o complexo CD36-TLR2/4 é quem parece estar envolvido na inflamação sistêmica [136], [137].

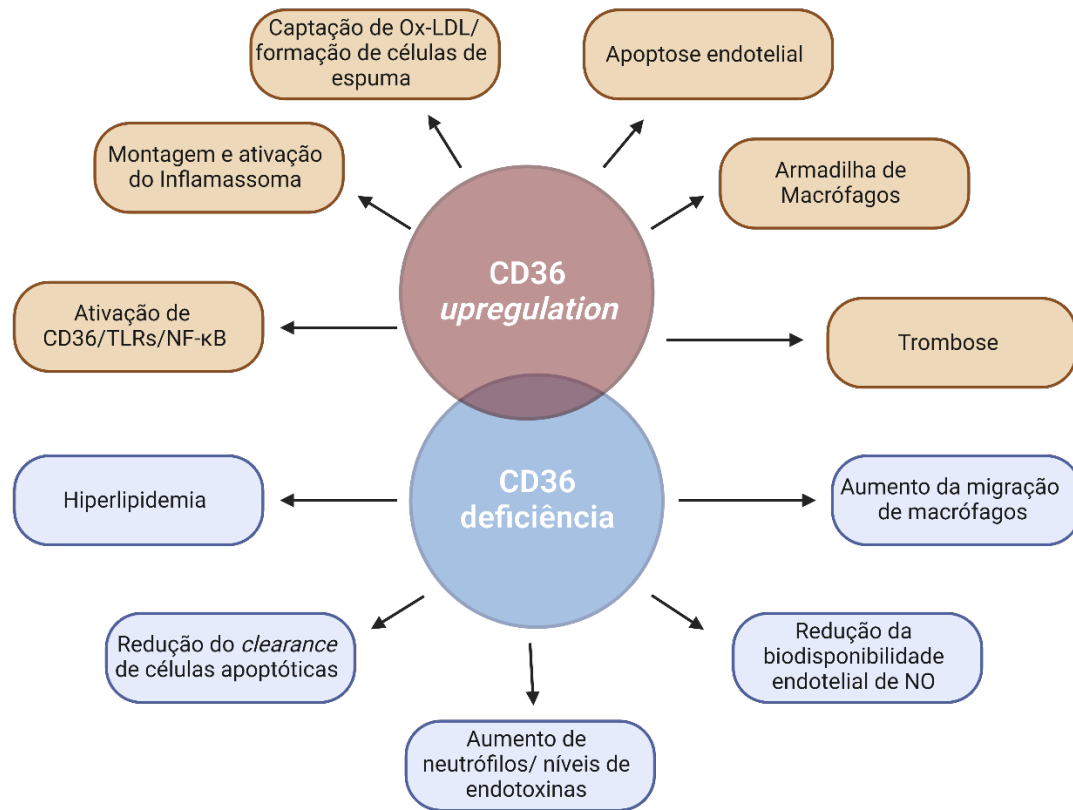
Mais especificadamente, o CD36 pode formar complexos macromoleculares com diferentes correceptores, um processo que amplifica seu repertório funcional [138], interagindo com os receptores TLR2, TLR4 e TLR6, integrina  $\beta 1$ , integrina  $\beta 2$ , integrina  $\beta 5$  e tetraspaninas, tais quais o CD9 e CD81 [138]. Para mais, o peptídeo  $\beta$ -amiglóide ( $A\beta$ ), outro ligante de CD36, liga-se a um complexo formado por CD36, CD47 e receptores de integrina  $\alpha 6\beta 1$  [139]. Danos nervosos também podem estar associados ao CD36. Em um estudo conduzido com paciente de isquemia cerebral [140], observou-se que CD36 era capaz de formar um complexo com heterodímeros TLR2/1, desencadeando danos à microglia, a rede nervosa e gerando estresse oxidativo. Por outro lado, foi relatado que  $A\beta$  ou oxLDL induzem a associação de CD36 com heterodímeros TLR4/6 [139], [141], [142], sabe-se que o estresse oxidativo tem papel fundamental em doenças neurodegenerativas, especialmente as que ocasionam problemas cognitivos, como o Mal de Alzheimer, assim, pode-se sugerir que o complexo formado em conjunto com CD36 no sistema nervoso pode danificar o processo cognitivo [139], [143], [144], algo também visto na COVID-19, especialmente em pacientes graves [145]–[149]. Todo o descrito até aqui sobre este rico correceptor, sugere que a associação de CD36 com TLRs ocasiona múltiplos efeitos no organismo, o que fica didaticamente melhor elucidado na **Figura 5**.



**Figura 5: Esquema simplificado das vias de CD36.** CD36 ativa diferentes vias de sinalização intracelular, dependendo do ligante, correceptor e tipo de célula. Em células endoteliais, CD36, Fyn Src-quinase, caspase 3 e p38 e JNK1 MAP quinases são essenciais para a indução de apoptose e inibição da angiogênese por TSP-1. A interação de oxLDL com CD36 ativa um complexo de sinalização, composto por Lyn, outra Src quinase e Mekk-2, que fosforila JNK e leva à formação de células espumosas. A ativação de Vav via Lyn também regula a formação de células espumosas controlando a internalização de oxLDL. A associação de CD36 com CD47 e integrina forma um complexo multirreceptor na micróglia, que ativa quinases específicas da família Src (Lyn, Fyn ou Syk) e fosforila Vav. Vav atua como um fator de troca de nucleotídeos de guanina para Rac-1, um componente essencial da NADPH oxidase, levando à geração mediada por NADPH oxidase de espécies reativas de oxigênio e promovendo a fagocitose. Além disso, a montagem de CD36, em resposta a oxLDL e às placas  $\beta$ -amiloides, induz uma resposta inflamatória por meio da ativação do inflamassoma NLRP3. O CD36 também pode formar um complexo de sinalização com TLR que ativam NF- $\kappa$ B em resposta a componentes da parede bacteriana (TLR2/6) ou células danificadas (TLR2/1), o que leva à expressão de moléculas inflamatórias (ou seja, iNOS e Nox-2). Além disso, a ativação do PPAR $\gamma$  pode regular positivamente a expressão de CD36 na micróglia/macrófago promovendo a eliminação de bactérias ou células apoptóticas e contribuindo para resolver a inflamação. Criado utilizando [BioRender.com](http://BioRender.com) por Vinícius Pimentel, baseado e adaptado [150]–[152]

O CD36 não é expresso de forma ubíqua, mas está presente em uma variedade de tipos de células de mamíferos, incluindo células hematopoiéticas (plaquetas, monócitos, macrófagos), células endoteliais, células epiteliais especializadas na mama e no olho, enterócitos e células responsivas à insulina, como adipócitos e miócitos cardíacos e esqueléticos. Esse padrão de expressão é acompanhado por um grande número de funções semelhantes, que estão, no entanto, principalmente relacionadas à regulação do metabolismo lipídico e à imunidade inata. Especificamente, o CD36 está envolvido em respostas inflamatórias e doenças aterotrombóticas, absorção de gordura intestinal, armazenamento de lipídios no tecido adiposo e utilização de lipídios pelo músculo cardíaco e esquelético, distúrbios metabólicos, como obesidade e diabetes, e doença de Alzheimer. Curiosamente, o CD36 também é expresso nas células do paladar humano, onde funciona como

um sensor de ácidos graxos atuando na percepção da gordura oral e na antecipação digestiva [153]–[156]. Além disso, CD36 regula a liberação de LTB<sub>4</sub> por macrófagos [157]–[160].



**Figura 6: Esquema simplificado de *upregulation* e da deficiência de CD36.** Quando o CD36 é regulado continuamente, ele promove inflamação, formação de células de espuma, apoptose endotelial e retenção de macrófagos e trombose. Por outro lado, em indivíduos com deficiência de CD36 ou polimorfismo do gene CD36, hiperlipidemia, inflamação subclínica, indisponibilidade de NO endotelial e aumento da migração de macrófagos também pode aumentar o risco de aterosclerose. Criado utilizando [BioRender.com](https://www.biorender.com) por Vinícius Pimentel, baseado e adaptado [150]

A observação de que o CD36 não está presente apenas na membrana celular, mas também em compartimentos intracelulares, notadamente endossomos, desencadeou uma série de estudos, que revelaram que o CD36 não é apenas um facilitador do transporte transmembranar de ácidos graxos, mas na verdade desempenha um papel fundamental como regulador da taxa de absorção celular de ácidos graxos. Assim, foi divulgado que a regulação do transporte de ácidos graxos ocorre pela translocação reversível de CD36 dos endossomos para a membrana plasmática para aumentar a captação de ácidos graxos [161]–[164]. Nosso laboratório está empenhado, entre outras pesquisas, a melhor esclarecer os papéis destes correceptores da imunidade inata. Neste sentido, estudos de nosso grupo [100], [101], [165], [166] demonstram o importante entrelaçamento de CD14 e

CD36 com as vias das respostas imunológicas envolvidas com a mediação lipídica, acetilcolina e citocinas. Sumariamente, um resumo didático é mostrado na **Figura 6** sobre as funções de maiores relevâncias do CD36.

## 1.6. Acetilcolina

A complexa comunicação neuroimune bidirecional mantém o equilíbrio fisiológico e as funções de cada órgão no corpo. Os circuitos neuronais centrais e periféricos, células imunes e citocinas, sistemas hormonais neuroendócrinos, microbiota intestinal e seus metabólitos, e as barreiras hematoencefálicas e da mucosa intestinal são atores importantes em toda essa rede regulatória. Qualquer distúrbio nesses sistemas altera o delicado equilíbrio entre saúde e doença [167].

O mecanismo fisiológico de *cross-talk* dentro da rede neural e do sistema mononuclear fagocítico que regula a resposta imune, o metabolismo e uma vasta gama de funções centrais constituem o reflexo inflamatório. Os braços aferentes e eferentes parassimpáticos do nervo vago (VN<sup>39</sup>) servem como um centro de controle que conecta os impulsos entre o cérebro e os órgãos internos [168]. As fibras aferentes do VN têm inervação no sistema mononuclear fagocítico e nos principais órgãos do corpo. É ativado por citocinas ou endotoxinas presentes nos tecidos e se comunica via sinais neuronais enviados ao sistema nervoso central (SNC) [169].

A ACh também foi detectada em células de origem não neural e micróbios. É amplamente encontrado em cardiomiócitos, todo o trato gastrointestinal (IG), células urotélicas da bexiga e em leucócitos humanos, demonstrando sua função diversificada dentro de um organismo [170]. O sistema colinérgico não neuronal (NNCS<sup>40</sup>) é composto de neurotransmissor acetilcolina, suas enzimas sintetizadoras e degradantes, transportadores e receptores dentro das células epiteliais das vias aéreas, intestino, pele, urotelium, vagina, placenta, córnea, células granulosas, células endoteliais, células imunes e células mesenquimais [171]. Tradução de sinal em queratinócitos, proliferação e diferenciação linfocitária, regulação do citoesqueleto das células epiteliais, diferenciação e migração de células na epiderme para a cicatrização de feridas, atividades ciliares e regulação da permeabilidade no revestimento epitelial das vias aéreas de forma autócrina/paracrina [172].

---

<sup>39</sup> Do inglês, vagus nerve

<sup>40</sup> Do inglês, *non-neuronal cholinergic system*

Os detalhes dos sistemas colinérgicos de origem neuronal, seus componentes e a sinalização nos tecidos foram discutidos anteriormente [173]

A enzima colina acetiltransferase (ChAT) sintetiza a ACh a partir da colina [174]. A maior parte da colina é formada pela degradação de lipídios, especialmente lecitina, e hidrólise da acetilcolina [175]. A acetil-coenzima A (Acetil-CoA), produzida pelas mitocôndrias, é utilizada para a esterificação da colina pela enzima citoplasmática ChAT no sistema nervoso parassimpático e nos neurônios motores. Além do nervo vago, células T, células B, células dendríticas (DCs<sup>41</sup>) e macrófagos nas zonas folicular e marginal do baço são outras fontes importantes de ACh [176]. As células imunes têm a maquinaria para sintetizar a ACh e liberá-la diretamente na corrente sanguínea. Em contraste, as células neuronais armazenam ACh após a síntese em uma vesícula neurosecretora especializada e a liberam por exocitose em fendas sinápticas especializadas [177].

A concentração relativa de ACh em humanos é de  $8,66 \pm 1,02$  de unidade de quantidade de substância (pmol) mililitro (mL)<sup>-1</sup> no sangue total e  $3,12 \pm 0,36$  pmol mL<sup>-1</sup> no plasma [178]. Os níveis fisiológicos de ACh presentes na corrente sanguínea afetam as células imunes nos tecidos linfoides e aquelas que estão migrando para o local da inflamação de forma autócrina e parácrina [170]. Estudos recentes correlacionaram níveis mais baixos de ACh em doenças neurodegenerativas inflamatórias crônicas, como doença de Alzheimer (DA), demência vascular (DV) e esclerose múltipla (EM) [179]–[181]. O nível elevado de ACh também está relacionado a doenças inflamatórias como dermatite atópica, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e doença periodontal [182]–[184]. Pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico agudo apresentaram níveis mais elevados de ACh derivada de linfócitos, o que foi associado a um aumento na infecção pós Acidente Vascular Cerebral (AVC) e mortalidade [185]. O papel diversificado da ACh é governado por diferentes tipos de receptores, conhecidos como receptores colinérgicos (AChRs), que são classificados de acordo com sua afinidade por vários ligantes químicos [186].

No sistema imunológico, os nAChRs são conhecidos por regular processos inflamatórios [187]. Causas patológicas em doenças neurodegenerativas adquiridas, como ganglionopatia autoimune, encefalite autoimune e Miastenia *gravis* (MG), são causadas por uma reação autoimune contra nAChRs na junção neuromuscular (JNM) [188]–[190]. Os nAChRs não neuronais também estão envolvidos na patogênese da pustulose

---

<sup>41</sup> Do inglês *Dendritic Cell*

palmoplantar, psoríase e doenças reumáticas [191]–[193]. A superexpressão de nAChR em tumores gástricos, colorretais, pancreáticos, hepáticos, pulmonares e mamários parece regular os processos de células cancerígenas, como proliferação, apoptose, transformação epitélio-mesenquimal da angiogênese [194], [195].

A sinalização intracelular de macrófagos alveolares é mediada por subunidades  $\alpha 9$ ,  $\alpha 10$ , e  $\beta 2$ -nAChR. As populações de macrófagos previamente expostos à nicotina mostram um menor aumento na liberação intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  induzida por adenosina trifosfato (ATP), que é independente da fosforilação do fator de transcrição ativado por tirosina quinase 3 (STA3) [196]. O  $\alpha 7$ -nAChR sobre macrófagos é amplamente sensível ao ACh liberado pelas células T do ChAT<sup>+</sup>, e sua interação com o ACh leva a uma redução da produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias. As células do baço estimuladas por antígenos do  $\alpha 7$ -nAChR<sup>knockout</sup> mice produzem quantidades significativamente maiores de TNF, interleucina (IL)-6 e IFN- $\gamma$  do que os esplenócitos de ratos WT. A estimulação nervosa vagal (VNS<sup>42</sup>) por uma duração de 0,1-60s em ratos WT modula a liberação de citocinas de macrófagos através do receptor  $\alpha 7$ -nAChR. Entretanto, a deficiência da subunidade  $\alpha 7$  tornou o VN ineficaz na inibição da liberação de TNF- $\alpha$  [197].

A preparação de macrófagos com um ligante cognato para  $\alpha 7$ -nAChRs resulta em uma inibição farmacológica da ACh que, por sua vez, aumenta os níveis de cAMP nas células. Assim, a ativação do  $\alpha 7$ -nAChR em macrófagos promove a expressão e a fosforilação de c-FOS e CREB, necessária para uma diminuição sustentada da liberação de TNF- $\alpha$  induzida por endotoxinas [198]. Em macrófagos humanos estimulados por LPS, a ativação induzida por ACh diminui as citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, e IL-18, mas não a citocina anti-inflamatória, IL-10 [199].

O VNS causa a ativação de nAChRs em macrófagos, dificultando assim sua ativação através do caminho de sinalização JAK2-STAT3. O tratamento antagônico ao nAChR de macrófagos induz expressão de JAK2 e STAT3, que regulam negativamente a produção de metaloproteinase 9 (MMP-9) e inibem a migração de macrófagos [200], [201]. Descobriu-se que o tratamento com nicotina levou à superexpressão da quinase M associada ao receptor IL-1 (IRAK-M), um regulador negativo da sinalização TLR4, via  $\alpha 7$ -nAChRs. É necessária uma *upregulation* da expressão IRAK-M para o efeito anti-inflamatório da nicotina na produção de TNF- $\alpha$  induzida pelo LPS por macrófagos

---

<sup>42</sup> Do inglês, Vagus nerve stimulation

peritoneais [202]. Nesses macrófagos, o tratamento com nicotina reduziu significativamente a sinalização intracelular induzida por ATP  $\text{Ca}^{2+}$  via  $\beta 2$ -nAChR apenas [203], [204].

O agonista muscarínico, carbacol, causa um aumento moderado na fagocitose de partículas de zimosan por macrófagos peritoneais primários [205]. Dependendo do microambiente local, vários subtipos de mAChR foram relatados em macrófagos residentes diferenciados. A ativação de M1–M3 mAChR faz com que os macrófagos tumorais proliferem principalmente pela ativação da via da arginase, produzindo alta prostaglandina E2 ( $\text{PGE}_2$ ) e promovendo angiogênese potente. Da mesma forma, em macrófagos, a ativação de M1–M2 mAChR desencadeia a atividade da proteína quinase C (CPK) e induz a liberação moderada de  $\text{PGE}_2$  para proliferação [206].

A expressão de mRNA e proteína de várias subunidades de nAChR, como  $\alpha 1$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 7$ ,  $\beta 2$  e  $\beta 4$ , também são relatadas em neutrófilos polimorfonucleares humanos ( $\text{PMN}^{43}$ ). As subunidades  $\alpha 7$ ,  $\alpha 4\beta 2$  e  $\alpha 3\beta 4$  de nAChR em PMNs demonstraram ter papéis reguladores em sua maturação no local da inflamação [207]. Durante a inflamação, as moléculas de adesão da superfície celular desempenham um papel integral na migração de neutrófilos dos órgãos linfoides para o sítio inflamatório periférico. nAChRs são conhecidos por regular a expressão da proteína de superfície celular, CD11b, na superfície de neutrófilos. A administração de nicotina e implantes para VNS reduzem significativamente a expressão de superfície de CD11b em neutrófilos via supressão da polimerização de F-actina, reduzindo assim a ligação de neutrófilos à superfície do endotélio e a transmigração para locais inflamados causados por infecção microbiana [208].

Os nervos eferentes vagais originam-se na medula e inervam o trato GI, conectando-o a Sistema Nervoso Entérico (SNE<sup>44</sup>). Este eixo intestino-cérebro é conhecido por regular a motilidade e secreção GI via fibras eferentes vagais, que formam sinapses colinérgicas no SNE e respondem a estímulos inflamatórios [209]. A transmissão colinérgica entre VN e órgãos do sistema mononuclear fagocítico são amplamente necessária para manter a pressão arterial, variabilidade da frequência cardíaca e modular a resposta imune inata e adaptativa [210]. Sabe-se que um aumento da tempestade de citocinas pró-inflamatórias corresponde à uma redução da atividade de VN em várias doenças inflamatórias, incluindo artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), sepse, Doença Inflamatória Intestina (DII) [211]–[214]. A ativação do eferente vagal libera ACh na

---

<sup>43</sup> Do inglês, *polymorphonuclear neutrophils*

extremidade distal do VN e SNE efetor, inibindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-18), formando o mediador peptidérgico da inervação pacaérgica (PAC) [215]–[217]. O PAC é uma via altamente conservada e desempenha um papel importante no controle da morbidade e mortalidade associadas a várias doenças humanas, como endotoxemia, sepse, DII e AR [218], regulando a secreção de ACh mediada por LPS, TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6 e mediadores lipídicos no sangue [219], [220].

Essa via pode exercer influência sobre as células imunes inatas e a produção de citocinas pró-inflamatórias. Portanto, alguns pesquisadores defendem a tese de que a via do PAC é um potencial alvo terapêutico para mitigar várias infecções, incluindo sepse e a tempestade de citocinas, eventos recentemente relatados na infecção por SARS-CoV-2 [221], [222].

### **1.7. Dialética-hermenêutica e doxologia do presente estudo**

Estudos e resultados obtidos em nosso laboratório, *in vitro* e *in vivo* demonstraram um comportamento aparentemente padronizado dos correceptores CD14 e CD36 em contraponto à mediadores lipídicos, especialmente LTB<sub>4</sub> e PGE<sub>2</sub>, em reações hiperinflamatórias, tal qual o escorpionismo. De maneira simplificada, tais resultados demonstram que quando há um aumento de LTB<sub>4</sub>, ocorre uma redução nos níveis de sCD14 e elevação nos níveis de sCD36, ou seja, uma correlação inversamente proporcional às moléculas, mas diretamente proporcional à gravidade do quadro hiperinflamatório. O mesmo se repete com PGE<sub>2</sub>. Este desbalanço está intimamente associado à liberação de outros mediadores lipídicos, citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-1 $\beta$ , desencadeando na montagem e consequente liberação de inflamassomas, agravando o quadro do paciente significativamente [101], [157], [159], [160], [223]–[227].

Sumariamente, pacientes com hiperinflamação devido ao escorpionismo, apresentam o fenótipo acima mencionado classicamente, e acabam por vir a óbito devido à grande produção de muco nos pulmões e a desordem cardíaca, gerando hipóxia, edema, choque e falência múltiplas de órgãos. Neste ponto, nosso laboratório demonstrou que a ACh em função dos receptores colinérgicos ou nicotínicos podem e estão associados ao agravamento dos quadros hiperinflamatórios, somado ao desbalanço entre CD14 e CD36 com mediadores lipídicos. Nossos achados também foram enfáticos em demonstrar que inibidores das vias do ácido araquidônico, COX, LOX e PLA<sub>2</sub> foram essenciais para a sobrevivência dos animais e vitalidade das células em estudados [228]. Esses inibidores são

amplamente conhecidos e com custos muito reduzidos, entre eles estão os glicocorticoides, tais quais a indometacina, dexametasona, metilprednisolona e prednisolona.

Neste sentido, observamos de maneira extremamente precoce a evolução da pandemia, antes mesmo de sua chegada ao Brasil, de modo que pudemos supor que o mesmo estaria acontecendo em pacientes com COVID-19 conforme a gravidade da doença: uma hiperinflamação, que gera uma pneumonia grave, produção de muco, hipóxia, edemas e falências de órgãos e as vias envolvidas na fisiopatologia.

Transpomos então nosso pensamento para esta hipótese: a COVID-19 atua nas mesmas vias ou vias semelhantes às da hiperinflamação causada pelo escorpionismo. A presente dissertação expõe os resultados desta teoria, levando ao conhecimento da comunidade científica uma, de muitas formas de tratamentos, que já está muito bem estabelecida e segura, a corticoterapia, sendo esta última tese não foco da presente dissertação.

### **1.8.Limitações do estudo**

Existem muitas limitações em nosso estudo, ocasionadas pela emergência da COVID-19, o desconhecimento da patologia e a precocidade deste estudo. Deste modo, o desenho experimental apresentou várias lacunas, das quais destacamos:

- a. A coleta sobre livre demanda;
- b. O não delineamento para recrutamento por distribuição gaussiana para o estudo, dada que a população mais afetada foram os idosos, fazendo com que nossa distribuição tornasse não-paramétricas;
- c. A não coleta completa de materiais biológicos (sangue, saliva, urina, fezes, raspados de mucosas) concomitantemente e de modo sequenciado, com periodicidade;
- d. A ausência de questionamentos importantes durante a entrevista para melhor compreender situações em que necessitávamos discutir casos;
- e. O início tardio a implementação da coleta do aspirado traqueal ao estudo;
- f. A falta de mão de obra efetiva em bancadas e locais de coleta para realizar procedimentos;
- g. A ausência de, no desenho experimental, não ser incluso amostras de biópsias, com finalidade de comparação entre nossos vários resultados;
- h. O não delineamento, pela precocidade, da realização de análises lipidômicas e metabolômicas de maior qualidade e quantidade;

- i. A não solicitação de analitos de exames sanguíneos que após se mostraram ser fundamentais para o estudo;
- j. A falta de exames ou a discrepância dos exames realizados nos hospitais parceiros e na Universidade;
- k. A ausência de informações laboratoriais, clínicas, de condutas e tratamentos dos pacientes em pontos fixos;
- l. O uso indiscriminado, sem prescrição ou com prescrição médica de elevadas doses de medicamentos já com indícios de não eficácia contra a COVID-19, e a persistência nos mesmos fármacos após a comprovada ineficácia por inúmeros estudos científicos, criando-se assim um grande fator confundidor em nossa pesquisa.

Contudo, destacamos que, ao longo do estudo, aperfeiçoamos nossos padrões e adequamos o desenho experimental, quando oportuno, aos estudos e protocolos mais recentes e concretos, adaptando nossas metodologias.

## OBJETIVOS

“Nunca te fixes nos defeitos dos outros, mas debes estar sempre pronto para os desculpar. Sê sempre pronto para acusar-te a ti próprio; mais ainda, deseja que todos te conheçam por dentro e por fora.”

(Inácio de Loyola)

## **2.1.OBJETIVO GERAL**

Avaliar a expressão e as concentrações dos correceptores CD14, CD36 ACh e mediadores lipídicos na infecção por SARS-CoV-2 e suas relações com o prognóstico da doença e abrir espaço para sua utilização como possíveis biomarcadores em humanos.

## **2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Apresentar as diferenças na expressão dos correceptores de membrana CD14 e CD36 nas diversas subpopulações de monócitos periféricos comparando pacientes infectados por SARS-CoV-2 e controle;
- Analisar se a concentração de CD14 solúvel é proporcional à concentração de CD36 solúvel nesses pacientes; e em conjunto com biomarcadores,
- Avaliar os níveis de acetilcolina, ácidos graxos e mediadores lipídicos estão associadas à gravidade da COVID-19.

Em plasma e aspirado traqueal (TA) de humanos contaminados ou não com SARS-CoV-2 e que tenham ou não desenvolvido a COVID-19

## MATERIAL & MÉTODOS

“Uma pessoa que não tem a verdura da justiça é seca, totalmente sem terna bondade, totalmente sem virtude iluminadora. Agora, nestas pessoas que deveriam ser verdes, não há mais vida de qualquer tipo. Há apenas esterilidade enrugada.”

(Hildegard de Bingen)

### 3.1. Aprovação ética.

Após verificar a elegibilidade e a aptidão para participar do estudo, todos os voluntários foram convidados a disponibilizarem seu consentimento por escrito de acordo com os regulamentos do Conselho Nacional de Pesquisa em Humanos (CONEP) e do Comitê de Ética Humana da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (CEP-FCFRP-USP). O protocolo de pesquisa foi aprovado e recebeu o certificado de Apresentação e Apreciação Ética (CAAE: 30525920.7.0000.5403) (**ANEXO I**). O tamanho da amostra foi determinado pela conveniência da amostragem, disponibilidade em hospitais parceiros, acordo para participação e condições da pandemia dentro da comunidade local (**ANEXO II**)<sup>45</sup>

### 3.2. Casuística

Este estudo observacional, analítico e transversal foi realizado entre junho e novembro de 2020. Recrutamos 423 indivíduos entre 13 e 96 anos. Os participantes da pesquisa foram escolhidos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão descritos na **Tabela 1** e no protocolo (**ANEXO II**). A mediana de idade dos participantes foi de 49 anos e a moda foi de 38 anos. A média ( $\pm$  DP) da idade de nossa coorte foi de  $51 \pm 16$  anos.

A distribuição geral segundo a idade dos participantes da pesquisa, mostrou-se não-gaussiana, portanto, não paramétrica e não normal. Houve tentativas de tornar gaussiana a distribuição em função da idade, entretanto sem sucesso devido aos seguintes fatores: a) livre-demanda de amostras; b) agravamento da doença no grupo de pessoas idosas, em detrimento dos mais jovens; c) colapso do sistema de saúde e ausência de testes que comprovassem infecção por SARS-CoV-2. Deste modo, não foi possível com o passar do tempo, conseguirmos obter uma distribuição normal para nossas amostras.

O fluxograma **CONSORT** (*Cf.* Resultados) foi elaborado com um conjunto mínimo de recomendações, baseado em evidências para relatar ensaios clínicos, compreendendo uma lista de verificação de 25 itens e um diagrama de fluxo. Os itens da lista de verificação se concentram em relatar o desenho do estudo, analisado e interpretado; o

---

<sup>45</sup> Os serviços relacionados ao CEP e ao CONEP foram de competência da Profa. Cristina R. B. Cardoso e da Profa. Elisa M. S. Russo.

diagrama de fluxo exibe o processo do grupo de participantes da pesquisa durante o estudo

### 3.3. Assinatura profissional

Ao que dispõe os termos da Legislação da República Federativa do Brasil, em especial: a Resolução nº 287/1998 do Conselho Nacional de Saúde; a CBO nº 397/2002 (ID: CIUO88); e pela Lei nº 6.684/79. Assinam, profissionalmente, as condutas e técnicas empregadas, devidamente autorizados e registrados pelo Conselho Regional de Biomedicina, os biomédicos: Dra. Diana M. Toro (CRBM-IV: 4915); Dr. Pedro Vieira da Silva Neto (CRBM-I: 42803); e Dr. Vinícius Eduardo Pimentel (CRBM-I: 42622).

### 3.4. Recrutamento

Conforme consta no **ANEXO II**, indivíduos que espontaneamente se declararam sem infecção por SARS-CoV-2 foram recrutados no Parque Tecnológico Supera (SuperaParque), onde foram devidamente testados e o resultado negativo confirmado. Para recrutamento de pacientes com quadro assintomático a leve da doença, incluindo alguns casos moderados, e que não necessitaram de internação, firmamos um acordo com a Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto, para o recrutamento ativo. O mesmo foi realizado via ligação telefônica, e após entrevista e concordância em participar da pesquisa, foi realizada a coleta do sangue<sup>46</sup> na residência do participante. É válido ressaltar que, a testagem para SARS-Cov-2 (*Cf.* Item 3.3), foi realizada pela Secretaria Municipal de Saúde, sendo que, em casos positivo os pacientes receberam o devido atendimento médico oferecido pelo Sistema Único de Saúde, sob total responsabilidade das autarquias públicas de saúde.

Outra fonte de recrutamento foi viabilizada via formulários eletrônicos, amplamente divulgados em mídias sociais e com notável aderência por parte da comunidade. A mesma foi disponibilizada pela plataforma <https://pt.surveymonkey.com/><sup>47</sup> (**ANEXO**

---

<sup>46</sup> Participaram ativamente desta etapa: a pós-doutoranda Malena M. Pérez; os doutorandos Pedro V. da Silva-Neto, Diana M. Toro, Jamille G. M. Argolo; os mestrandos Vinícius E. Pimentel e Camila N. S. Oliveira; e os alunos de graduação Jonatan C. S. de Carvalho, Ingrid Carmona-Garcia e Nicola T. Neto; sob a supervisão e orientação do Prof. Dr. Carlos A. Sorgi; e orientação da Profa. Dra. Lúcia Helena Facioli, Profa. Dra. Cristina R. B. Cardoso, Profa. Dra. Ana P. M. Fernandes e Prof. Dr. Marcelo Dias-Baruffi.

<sup>47</sup> O desenvolvimento e curadoria dos formulários eletrônicos foram realizados pelo doutorando Pedro V. da Silva-Neto e pelo mestrando Vinícius E. Pimentel, sob supervisão e orientação do Prof. Dr. Carlos A. Sorgi.

**III).** Para casos com diagnóstico positivo de COVID-19, uma entrevista era realizada por ligação telefônica onde era dado o aceite para a participação na pesquisa e o agendamento da coleta. O laudo original era disponibilizado pelo participante, para comprovação da infecção viral.

Adicionalmente, celebramos acordo de parceria com 2 grandes importantes centros hospitalares da cidade de Ribeirão Preto: Hospital São Paulo de Ribeirão Preto e Hospital da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto<sup>48</sup>, consignado no **ANEXO II**.

Constam-se ainda nos anexos, as fichas de entrevistas; *a)* voluntários saudáveis (**ANEXO III**); *b)* pacientes domiciliares (**ANEXO III**); e, *c)* pacientes hospitalizados (**ANEXO V**), demonstrando a individualidade de cada paciente e a grande quantidade de informações que pudemos coletar dos participantes dos estudos. Nos anexos estão os dados que foram coletados nas entrevistas, realizadas tanto pessoalmente quanto por telefone, anotações de enfermagem, fichas e relatórios médicos, exames e outros dados fornecidos por livre consentimento e devidamente autorizado pelo CEP-FCFRP-USP (**ANEXO I**), para a constituição de nosso banco de informações, devidamente regularizado e com todas as informações guardadas em segurança conforme estabelecido em nosso Protocolo. .

### **3.5. Diagnóstico de SARS-CoV-2**

Para o diagnóstico da COVID-19, foram empregadas duas técnicas:

- a) Células do epitélio do trato respiratório superior (nasofaringe e orofaringe), eram coletadas por esfregaço com o auxílio de um swab nasal e um swab oral. Os swabs contendo o esfregaço celular do participante era inserido em tubos cônicos, contendo cerca de 1 mL de soro fisiológico estéril 0,09% e posteriormente enviados ao SUPERA Parque (Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil), para análises por RT-qPCR (Biomol OneStep/COVID-19 kit; Instituto de Biologia Molecular do Paraná - IBMP Curitiba, Paraná, Brasil). Todas as amostras

---

<sup>48</sup> Todos os transportes, de nossa equipe ou de amostras, foram realizados pelo Prof. Dr. Carlos A. Sorgi, com auxílio de um veículo disponibilizado pela Seção de Veículos da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

após a coleta até a destinação ao exame molecular eram mantidas em refrigeração a 4°C.

- b) O método sorológico foi empregado também como alternativa ao molecular. Amostras de sangue periférico eram coletadas por meio de acesso venoso costumado, em sistema de coleta à vácuo, em tubos Vacutainer® contendo EDTA e processadas em ensaios serológicos para detectar IgM/IgG/IgA (teste de anticorpos SARS-CoV-2®; Guangzhou Wondfo Biotech, China).

Assim, consideramos válidos, e, portanto, aceitos em nosso estudo, resultados de RT-qPCR ou sorologia positiva/reagente para SARS-CoV-2 provindos da Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto ou dos laboratórios de análises clínicas dos hospitais em que participantes de nossa pesquisa foram admitidos. Estes resultados constavam em suas fichas médicas.

### 3.6. Classificação dos pacientes

Inicialmente, dividimos os pacientes somente com base na presença ou ausência de infecção por SARS-CoV-2 (*Cf.* Item 3.4), (*Cf.* Item 3.4), resultando em dois grandes grupos:

- **Controle:** pacientes saudáveis; ou com doenças de base não predisponentes e controladas; e sabidamente negativos para SARS-CoV-2.
- **COVID-19:** todos os indivíduos positivos para SARS-CoV-2, independentes da gravidade.

Ao notarmos agrupamentos de resultados dispersos graficamente, nas mais variadas formas, realizamos a primeira dicotomização para melhor caracterização do grupo COVID-19, sendo:

- **COVID-19:** todos os indivíduos positivos para SARS-CoV-2, subdivididos em mais dois grandes grupos:
  - I. **Não hospitalizados:** indivíduos positivos para SARS-CoV-2 que não necessitaram de suporte hospitalar;
  - II. **Hospitalizados:** indivíduos positivos para SARS-CoV-2 que necessitaram de suporte hospitalar.

Contudo, ainda variações foram vistas entre os indivíduos hospitalizados, e para melhor caracterizar os pacientes, necessitamos dicotomizá-los mais uma vez, agora, conforme a gravidade, sendo:

- I. **Não hospitalizados:** indivíduos positivos para SARS-CoV-2 que não necessitaram de suporte hospitalar, divididos em:
  - a. Leves
  - b. Moderados<sup>49</sup>
- II. **Hospitalizados:** indivíduos positivos para SARS-CoV-2 que necessitaram de suporte hospitalar, divididos em:
  - a. Moderado;
  - b. Grave;
  - c. Crítico;

Com a maior dicotomização dos grupos, houve a necessidade do estabelecimento de mais um grupo controle, desta vez, que atendia às características de pacientes internados em estado críticos, a fim de estabelecer comparações futuras. Assim, estabelecemos:

**Controle crítico**<sup>50</sup>: pacientes internados em UTI não-COVID-19, portadores de doença de base, comprovadamente negativos para SARS-CoV-2 e necessariamente entubados.

### 3.6.1. *Sinais, sintomas e parâmetros para classificação geral dos participantes*

Os participantes foram classificados em seis grupos e foram dicotomizados com base na gravidade da doença, parâmetros clínicos, manejo do paciente e resultados laboratoriais, seguindo as recomendações da OMS à época [229]–[231]. Estas classificações foram utilizadas para definir a escala da progressão clínica dos pacientes. Os critérios e os grupos podem ser melhor visualizados na **Tabela 1**.

**Tabela 1 - Caracterização de participantes baseados em sinais e sintomas.**

Classificação	Sintomas, sinais e parâmetros
---------------	-------------------------------

<sup>49</sup> O grupo moderado é um grupo que tem em comum em pacientes não hospitalizados e hospitalizados, Tratou-se de um fenômeno atribuído às superlotações dos centros de saúde e hospitais. Assim pessoas com quadros moderados de COVID-19, que deveriam estar internadas, devido ao colapso do sistema de saúde, foram obrigadas a ficarem em suas casas e ali, receberem seu tratamento [312]–[315].

<sup>50</sup> Pacientes admitidos neste grupo estavam internados em UTIs não-COVID-19, ou seja, UTIs que rotineiramente não atendiam casos de COVID-19. Desta forma atenuamos o risco de infecção durante o estudo, comuns e que não atendiam casos de COVID-19.

---

<i>Controle</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativo para SARS-CoV-2</li> <li>• Sem sinais e sintomas clínicos de COVID-19</li> </ul>
<i>Controle crítico</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Negativo para SARS-CoV-2</li> <li>• Admissão em UTI</li> <li>• Necessidade de ventilação mecânica invasiva</li> <li>• PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;200mmHg</li> <li>• Com ou sem parâmetros adicionais: necessidade de hemodiálise, septicemia, choque séptico e disfunção multiórgãos.</li> </ul>
<i>Leve</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo para SARS-CoV-2</li> <li>• Com ou sem os seguintes sintomas: diarreia, tosse, febre, dor de cabeça, perda de paladar (ageusia)/ olfato (anosmia), mialgia, náuseas e vômitos</li> </ul>
<i>Moderado</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo para SARS-CoV-2</li> <li>• Saturação de oxigênio 94-99% em ar ambiente</li> <li>• Manifestação de sintomas de doença leve a moderada, incluindo dispneia</li> <li>• PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 250-300mmHg</li> <li>• Não necessidade de ventilação mecânica invasiva; uso de cateter de baixo fluxo (oxigênio 2-4L/min), ou reservatório de oxigênio (4-10L/min)</li> </ul>
<i>Grave</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Positivo para SARS-CoV-2</li> <li>• Admissão ou não em UTI</li> <li>• Desconforto respiratório grave</li> <li>• Saturação de oxigênio &lt;93% em ar ambiente</li> <li>• PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt;250mmHg</li> <li>• Não necessidade de ventilação mecânica invasiva: reservatório de oxigênio (4-10L/min); ou máscara/cateter de oxigênio de alto fluxo (10-15L/min).</li> </ul>

*Corte. Continuação na próxima página*

*Continuação*

---

*Crítico*

- Positivo para SARS-CoV-2
-

- Admissão (preferencialmente<sup>51</sup>), ou não em UTI
- Desconforto respiratório agudo grave
- Necessidade de ventilação mecânica
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <200mmHg
- Com ou sem um ou mais parâmetros adicionais: necessita de hemodiálise, septicemia, choque séptico, e disfunção multiórgãos.

Abaixo, são apresentadas as equações utilizadas para estabelecer o grau de lesão pulmonar e a gravidade da síndrome do desconforto respiratório, a classificar os pacientes em diferentes grupos [232]–[236].

### Equação 1 – FiO<sub>2</sub> Estimado

$$FiO_2 = \frac{FiO_2^{ATM} + (4 \times O_2^{infundido (L/m)})}{100}, \text{ onde: } FiO_2^{ATM} = 20$$

∴

$$FiO_2 = \frac{20 + (4 \times O_2^{infundido (L/m)})}{100}$$

### Equação 2 – PaO<sub>2</sub> Estimado

$$PaO_2(\pm 5\text{mmHg}) = 100 - (0.32 \times idade)$$

### Equação 3 – Razão FiO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub>

$$\text{Razão}_{\frac{PaO_2}{FiO_2}}(\text{mmHg}) = \frac{PaO_2}{FiO_2}$$

### Interpretação dos resultados

<sup>51</sup> Em nosso caso, o termo “preferencialmente” foi empregado para elucidar as complexas situações enfrentadas pelo sistema de saúde durante a pandemia. O termo, mais precisamente revela a realidade de que, em muitos momentos havia pacientes em estado crítico em ambientes não classificados como UTI, mas que ainda assim, recebiam ao máximo o mesmo suporte oferecido por uma unidade de terapia intensiva [312]–[315].

De acordo com a Definição de Berlim [237]–[240]:

- < 200mmHg: injúria pulmonar grave
- 200mmHg – 300mmHg: injúria pulmonar aguda
- > 300mmHg - Valor normal

### 3.6.2. *Score clínico classificatório*

Para classificar os pacientes conforme seus estágios clínicos, desenvolvemos um sistema de pontuações, onde ponderamos, com valores diferentes, as diversas condições clínicas apresentadas pelos pacientes. Deste modo, cada item avaliado recebia um ponto e ao final somava-se os valores para determinar sua classificação. A **Tabela 2**, apresenta as pontuações e as respectivas classificações dentro do intervalo de pontos em que o paciente se encontrava dicotomizado.

**Tabela 2 - Score clínico para dicotomização de pacientes no estudo**

Pontuação	Classificação
< 2 <i>pontos</i>	Leve
$\geq 2$ a $\leq 4$ <i>pontos</i>	Moderado
$\geq 5$ a $\leq 9$ <i>pontos</i>	Grave
$\geq 10$ a $\leq 15$ <i>pontos</i>	Crítico

Para que pudéssemos chegar ao referido sistema de pontuações, desenvolvido em curto período de tempo (1 mês após o Decreto do estado pandêmico no Brasil), nos baseamos nos resultados iniciais, há época, de vários ensaios clínicos, *pré-prints* [229], [241]–[253] e pelo que estávamos observando no dia a dia nos hospitais. É válido de nota que, naquele momento, nem mesmo a OMS havia desenvolvido um método classificatório oficial. Assim, desenvolvemos e aperfeiçoamos nosso sistema de classificação, com testagem dos critérios em pacientes de forma randomizada e confirmando posteriormente

sua precisão, em um comparativo com a tabela classificatória da OMS. A **Tabela 3** apresenta a pontuação utilizada no sistema, junto com seu respectivo peso, uma vez que houve a necessidade de ponderar alguns itens avaliados em detrimento de outros<sup>52</sup>.

**Tabela 3 - Sistema de pontos para classificação de pacientes**

Item avaliado	Pontuação recebida	Observação
Apresenta algum sintoma gripal	1	
Necessidade de UTI	4	<i>Imediatamente já estava incluso no grupo grave caso pontuasse mais algum item.</i>
Dispneia	1	
Sat.O <sub>2</sub> ≤93%	1	
$\frac{PaO_2}{FiO_2} = \geq 250mmHg$	1	
$\frac{PaO_2}{FiO_2} = \geq 200 a \leq 250mmHg$	2	<i>Pontuação única, ou seja, paciente poderia pontuar somente em uma das 3 relações apresentadas</i>
$\frac{PaO_2}{FiO_2} = < 200mmHg$	3	
O <sub>2</sub> ofertado ≥ 2 a ≤ 4 L/min	1	
O <sub>2</sub> ofertado ≥ 5 a ≤ 10 L/min	2	<i>Pontuação única, ou seja, paciente poderia pontuar somente em uma das 3 ofertas de O<sub>2</sub> apresentadas</i>
O <sub>2</sub> ofertado ≥11 a ≤ 15 L/min	3	
Necessidade de IOT	5	<i>Somado ao ponto da UTI, imediatamente o paciente já estava no classificado como crítico</i>
Hemodiálise; e/ou choque; e/ou septicemia; e/ou CID; e/ou falência multiórgãos	1	

### 3.7. Coleta e processamento de sangue periférico

<sup>52</sup> A Tabela de Sistema de pontos para classificação de pacientes foi desenvolvida, discutida e organizada pela pós doutoranda Malena M. Pérez; pelo doutorando Pedro V. da Silva-Neto; pelo mestrando Vinicius E. Pimentel; pela graduanda Ingrid Carmona-Garcia, e pelos docentes Prof. Dr. Carlos A. Sorgi, Prof. Dr. Marcelo D. Baruffi e Profa. Dra. Cristina R. B. Cardoso e Profa. Dra. Lúcia Helena Faccioli

Amostras de sangue periférico foram coletadas dos pacientes em ponto único, ou seja, apenas uma coleta, ou em diferentes pontos, realizando assim um acompanhamento, chamados pacientes de seguimento. O intervalo médio de coleta em pacientes de seguimento foi de  $15 \pm 3$  dias. Aproximadamente 20-28 mL de sangue periférico foram coletados por acesso venoso periférico costumeiro, em sistema de coleta à vácuo, em tubos Vacutainer® contendo, individualmente, citrato de sódio, ativador de coágulo, heparina e EDTA. Para pacientes hospitalizados, os exames laboratoriais de sangue foram realizados pelos laboratórios de análises clínicas em seus respectivos hospitais.

Os sangues de participantes controles ou infectados pelo SARS-CoV-2 hospitalizados ou não (**Tabela 4**), foram manuseados<sup>53</sup> em uma Instalação de Biossegurança Nível 2 (NB2), pertencente ao Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, (DACTB-FCFRP-USP)<sup>54</sup>. Os exames laboratoriais de sangue de participantes saudáveis e pacientes infectados não hospitalizados foram realizados pelo Serviço de Análises Clínicas (SAC)<sup>55</sup>, - DACTB-FCFRP-USP. As amostras de sangue foram utilizadas para medir a função hepática e renal, espectro enzimático do miocárdio, quantificar fatores de coagulação, hemácias, hemoglobina, plaquetas e leucócitos totais e diferenciais, utilizando equipamento automatizado.

### 3.8. Coleta e processamento de aspirado traqueal

Os aspirados traqueais (TA) foram coletados de pacientes hospitalizados e positivos para SARS-CoV-2 nos estágios graves ou críticos da doença (n=28; *Cf. CONSORT*) para avaliar diferentes parâmetros. Amostras controle foram obtidas de pacientes entubados e hospitalizados, negativos para SARS-CoV-2 (n=14, *Cf. CONSORT*) conforme certificado pela reação em cadeia da polimerase (PCR) negativo para SARS-CoV-2, referidos como pacientes Controle Crítico (**Tabela 5**), que foram entubados devido às seguintes condições primárias: pneumonia bacteriana, choque séptico abdominal associado à síndrome do desconforto respiratório, atelectasia pulmonar devido a dano ao nervo frênico, ou tuberculose pulmonar.

---

<sup>53</sup> Sob supervisão do Prof. Dr. Carlos A. Sorgi.

<sup>54</sup> À época, sob responsabilidade da Prof. Dra. Lúcia Helena Faccioli

<sup>55</sup> Sob responsabilidade de Profa. Dra. Elisa Russo e Prof. Dr. Marcelo Dias-Baruffi

O TA foi coletado<sup>56</sup> com o auxílio de um cateter de sucção brônquica endotraqueal de vinila siliconado (Mark Med, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil), em não estado de sucção, instilando no paciente de 10-20mL de solução fisiológica 0.9% e a recuperando com o auxílio do mesmo cateter em estado de sucção em um sistema Trach Care fechado (Bioteque Corporation, Cirurgic Fernandes LTDA, Santana Parnaíba, São Paulo, Brasil), em um frasco estéril de polipropileno de 120mL (Biomeg-Biotec Hospital Products LTDA, Mairiporã, São Paulo, Brasil) sob condições assépticas. Aproximadamente 5-10 mL de fluido traqueal foi recuperado, com rendimento médio de 60% após instilação. As amostras de TA foram colocadas em gelo para transporte, e processadas<sup>57</sup> dentro de no máximo 4h, em Laboratório de Biossegurança Nível 3, (NB3)<sup>58</sup>, do Departamento de Bioquímica e Imunologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - FMRP-USP. Os aspirados foram colocados em tubos cônicos de polipropileno de 15 mL e receberam ½ em relação ao volume total de cada amostra de solução salina tamponada com fosfato (PBS) 0,1M (2:1 v/v).

Após a centrifugação (700g/10min/4°C), os sobrenadantes do TA foram recuperados. Para análises lipídômicas e metabolômicas, 250 µL destes sobrenadantes foram armazenados imediatamente em metanol (1:1 v/v) e, armazenados a -80°C. Posteriormente, o aspirado restante foi diluído em 10 mL de PBS, gentilmente filtrado em filtro de 100µm (Falcon Cell Strainer, Corning Inc., Corning, Nova York, EUA) para células, usando um êmbolo de seringa. O aspirado de filtração primária foi submetido a mais uma etapa de purificação de impurezas, desta vez, utilizando um filtro de 0.20 µm (Minisart®, Sartorius Stedim Biotech, Otto-Brenner-Straße, Göttingen, Alemanha), acoplado a uma seringa. O material resultante foi utilizado para quantificação de citocinas, ACh, sCD14 e sCD36.

O precipitado resultante da centrifugação do TA foi utilizado para outras análises. Seus eritrócitos foram lisados usando 1mL de tampão de cloreto de amônio (NH<sub>4</sub>Cl) 0,16M durante 5 minutos (min). As células restantes foram lavadas com 10 mL de PBS, ressuspendidas em PBS adicionado de 2% de soro fetal de bovino (SBF) inativado por calor, e posteriormente contadas com Azul de Trypan usando um contador automático de células (Condessa, ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, EUA). Os números de

---

<sup>56</sup> O Aspirado Traqueal foi obtido pela Equipe de Fisioterapia (em plantão), da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto com auxílio e supervisão do doutorando Pedro V. da Silva-Neto.

<sup>57</sup> Participaram ativamente deste processo a pós-doutoranda Thais F. C. Fraga-Silva; pelo doutorando Pedro V. da Silva-Neto; e com colaboração técnica de Cristiane M. Milanezi.

<sup>58</sup> Sob responsabilidade da Prof. Dra. Vania D. P. Bonato.

leucócitos foram ajustados para  $1 \times 10^9$  células/L e feitas contagens diferenciais<sup>59</sup>, e  $1 \times 10^6$  células/mL foram destinadas para análise por citometria de fluxo<sup>60</sup>. Todos os procedimentos foram realizados em uma NB3, no Departamento de Bioquímica e Imunologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Para a contagem de leucócitos diferenciais no TA, 100 $\mu$ L do fluido foram adicionados a um *cytospin* imediatamente após a coleta para evitar qualquer interferência na morfologia celular. Após a coloração com Panótico Rápido (LABORCLIN; *Laboratory Products* LTDA, Pinhais, Brasil), a contagem diferencial de leucócitos<sup>61</sup> foi realizada usando uma média de 200 células empregando microscópio ótico (Zeiss EM109; Carl Zeiss AG, Oberkochen, Alemanha) com uma objetiva 100x (*sob óleo de imersão*), equipada com uma câmera digital Veleta CCD (Olympus Soft Imaging Solutions GmbH, Alemanha). Linfócitos, neutrófilos, eosinófilos e monócitos/macrófagos foram identificados e caracterizados morfológicamente, e seus comprimentos e larguras foram medidos (100x) com auxílio do *software* ImageJ (*National Institutes of Health*, Rockville, MD, EUA). Após o *cytospin*, fixação e coloração das células, o risco de contaminação foi eliminado, e a contagem diferencial foi realizada em uma instalação de biossegurança comum (NB1), no Laboratório de Inflamação e Imunologia das Parasitoses<sup>62</sup> do Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (LIIP-DACTB-FCFRP-USP).

### **3.10. Cromatografia líquida de alto desempenho acoplada ao espectrômetro de massa (LC-MS/MS)**

A quantificação dos mediadores lipídicos foi realizada por espectrometria de massas no Centro de Excelência de Quantificação e Identificação de Lipídios - (CEQIL)<sup>63</sup>, do Departamento de Análises Clínicas, Bromatológicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, estabelecido pela FAPESP (EMU-2015/00658-1) e sob coordenação da Profa. Dra. Lúcia Helena Faccioli,

---

<sup>59</sup> Procedimento realizado pelo mestrando Vinícius E. Pimentel.

<sup>60</sup> Procedimento realizado pela pós-doutoranda Thais F. C. Fraga-Silva e pela doutoranda Camila O. S. Souza, supervisionadas pela Profa. Dra. Vânia L. D. Bonato e Profa. Dra. Cristina R. B. Cardoso.

<sup>61</sup> Procedimento realizado pelo mestrando Vinícius E. Pimentel.

<sup>62</sup> Coordenado pela Profa. Dra. Lúcia Helena Faccioli.

<sup>63</sup> Procedimentos e análises realizados pela pós-doutoranda Dra. Malena M. Pérez e pela técnica Dra. Viviani Nardini Takahashi; com auxílio da doutoranda Diana M. Toro; do mestrando Vinícius E. Pimentel; e do graduando Nicola T. Neto; sob supervisão do Prof. Dr. Carlos A. Sorgi e Profa. Dra. Lúcia Helena Faccioli. (*Ibid.* 3.10.3).

usando o Espectrômetro de Massa TripleTOF5600+ (SCIEx-Foster, CA, EUA), segundo o método descrito por Sorgi, *et al.* (2018).

### 3.10.1. Reagentes

Eicosanoides, ácidos graxos livres (AA, EPA e DHA) e metabólitos como padrões de peso molecular (MWS) e padrões internos deuterados foram adquiridos da Cayman Chemical Co. (Ann Arbor, MI, EUA). Acetonitrila de grau HPLC (ACN), metanol (MeOH) e isopropanol foram comprados da Merck (Kenilworth, NJ, EUA). A água desionizada ultrapura (H<sub>2</sub>O) foi obtida utilizando um sistema de purificação de água Milli-Q (Merck-Millipore, Kenilworth, NJ, EUA). Ácido acético (CH<sub>3</sub>COOH) e hidróxido de amônio (NH<sub>4</sub>OH) foram obtidos da Sigma Aldrich (St. Louis, MO, EUA) [254].

### 3.10.2. Preparação e extração das amostras

As amostras de plasma (250µL) e TA (250µL) em tubos contendo EDTA (Vacutainer® EDTA K2; BD Diagnostics, Franklin Lakes, NJ, EUA) foram armazenadas em MeOH (1:1, v/v) a -80°C. Três volumes adicionais de MeOH absoluto gelado foram adicionados a cada amostra *overnight* a -20°C para desnaturação da proteína e após a extração da fase sólida lipídica (SPE). A cada amostra, foi adicionado 10µL de solução padrão interno (IS), centrifugada a 800g/10min/4°C. Os sobrenadantes resultantes foram coletados e diluídos com água deionizada (água ultrapura; Merck-Millipore, Kenilworth, NJ, EUA) para obter uma concentração MeOH de 10% (v/v). Nas extrações de SPE, foi utilizada uma coluna Hypersep C18-500mg (3mL) (Thermo Scientific-Bellefonte, PA, EUA) equipada com um coletor de extração (Waters-Milford, MA, EUA). As amostras diluídas foram carregadas na coluna pré-equilibrada e lavadas usando 2mL de MeOH e H<sub>2</sub>O contendo 0,1% de ácido acético, respectivamente. Em seguida, os cartuchos foram enxaguados com 4mL de H<sub>2</sub>O contendo 0,1% de ácido acético para remover as impurezas hidrofílicas. Os lipídios que haviam sido absorvidos no solvente de SPE foram diluídos com 1mL de MeOH contendo 0,1% de ácido acético. O solvente eluato foi removido em vácuo (Concentrator Plus, Eppendorf, Alemanha) à temperatura ambiente e reconstituído em 50µL de MeOH/H<sub>2</sub>O (7:3, v/v) para análise LC-MS/MS [254].

### 3.10.3. Análise de lipídios por LC-MS/MS e processamento de dados

A cromatografia líquida foi realizada utilizando uma coluna Ascentis Express C18 (Supelco, St. Louis, MO, EUA) com 100x4,6mm e um tamanho de partícula de 2,7 $\mu$ m em um sistema de cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) (Nexera X2; Shimadzu, Kyoto, Japão). Em seguida, 20 $\mu$ L de amostra extraída foi injetada na coluna de HPLC. A eluição foi realizada sob um sistema de gradiente binário composto pela Fase A, composta de H<sub>2</sub>O, ACN e ácido acético (69,98:30:0,02, v/v/v), em pH 5,8 (ajustado com NH<sub>4</sub>OH), e a Fase B, composta de ACN e isopropanol (70:30, v/v). A eluição gradual foi realizada durante 25 min, a uma vazão de 0,5 mL/min. As condições de gradiente foram as seguintes: 0 a 2 min, 0% B; 2 a 5 min, 15% B; 5 a 8 min, 20% B; 8 a 11 min, 35% B; 11 a 15 min, 70% B; e 15 a 19 min, 100% B. Aos 19 min, o gradiente voltou à condição inicial de 0% B, e a coluna foi reequilibrada até 25 min. Durante a análise, as amostras da coluna foram mantidas a 25 °C e 4 °C no auto amplificador. O sistema HPLC foi conectado diretamente a um espectrômetro de massa TripleTOF 5600+ (SCIEX-Foster, CA, EUA). Uma fonte de ionização de eletrospray (ESI) em modo de íon negativo foi usada para a varredura de alta resolução de monitoramento de múltiplas reações (MRM<sup>HR</sup>). Uma sonda de ionização química de pressão atmosférica (APCI) foi usada para calibrações externas do sistema de entrega calibrado (CDS). A calibração automática da massa (<2ppm) foi realizada periodicamente após cada uma das cinco injeções de amostra usando a Solução de Calibração Negativa APCI (Sciex-Foster, CA, EUA) injetada via infusão direta a uma taxa de fluxo de 300 $\mu$ L/min. Os parâmetros instrumentais adicionais foram os seguintes: gás nebulizador (GS1), 50psi; gás turbo (GS2), 50psi; gás cortina (CUR), 25psi; tensão de eletrospray (ISVF), -4,0kV; temperatura da fonte de pulverização de íons turbo, 550°C. O tempo de permanência foi de 10ms, e uma resolução de massa de 35.000 foi alcançada a uma relação massa/carga ( $m/z$ ) de 400. A aquisição de dados foi realizada utilizando o software Analyst<sup>TM</sup> (SCIEX- Foster, CA, EUA). A identificação qualitativa das espécies lipídicas foi realizada utilizando o PeakView<sup>TM</sup> (SCIEX-Foster, CA, EUA). MultiQuant<sup>TM</sup> (SCIEX-Foster, CA, EUA) foi utilizado para a análise quantitativa, o que permite a normalização das intensidades de pico dos íons moleculares individuais utilizando um padrão interno para cada classe de lipídios. A quantificação de cada composto foi realizada utilizando padrões internos e curvas de calibração, e as transições de massa específicas de cada lipídio foram determinadas de

acordo com método previamente publicado [254]. A concentração final de lipídios foi normalizada pelo volume inicial de plasma ou TA ( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )<sup>64</sup>.

#### 3.10.4. Análise de metabolômica

Os metabólitos foram extraídos e as amostras foram transferidas para frascos auto amplificadores para análise LC-MS usando o Espectrômetro de Massa TripleTOF5600+ (Sciex-Foster, CA, EUA) acoplado a um sistema de cromatografia líquida de *ultra-high-performance* (UHPLC) (Nexera X2; Shimadzu, Kyoto, Japão). A cromatografia em fase reversa foi realizada de forma semelhante às análises lipídicas acima. Os dados espectrais de massa foram adquiridos, conforme descrito anteriormente [255]–[257], com ionização negativa de eletrospray, e a varredura completa da relação  $m/z$  variou de 100 a 1500. O *software* ProteoWizard [258] foi usado para converter os arquivos wiff em arquivos  $mz$  XML. Picos de pico, filtragem de ruído, tempo de retenção, alinhamento  $m/z$  e quantificação de características foram quantificados usando o apLCMS [259]. Três parâmetros foram usados para definir um recurso metabólico: relação  $m/z$ , tempo de retenção (min), e valores de intensidade. Os dados foram transformados em  $\text{Log}_2$  e apenas características detectadas em pelo menos 50% das amostras de um grupo foram utilizadas em análises posteriores. Os valores em falta foram imputados usando a metade da média da característica em todas as amostras. O *software* Mummichog (versão 2) foi usado para análise de enriquecimento metabólico (com precisão de massa abaixo de 10ppm) [260]<sup>65</sup>.

#### 3.11. Determinação das concentrações de acetilcolina (ACh)

A ACh foi mensurada em plasma e em TA usando um kit de imunofluorescência disponível comercialmente<sup>66</sup> (ab65345; Abcam, Cambridge, Reino Unido), de acordo com as instruções do fabricante. Resumidamente, a ACh foi convertida em colina pela adição da enzima acetilcolinesterase à reação, que permite determinar os níveis de colina total e livre. A quantidade de ACh presente nas amostras foi calculada pela subtração da colina livre da colina total. Os produtos formados no ensaio reagem com a sonda de colina presente nos reagentes, permitindo assim, serem quantificadas por fluorescência. Os comprimentos de onda de excitação e emissão foram de 535 e 587nm, respectivamente

---

<sup>64</sup> Cf. *Ibid.* item 3.10.

<sup>65</sup> Análises realizadas pelo Prof. Dr. Luiz Gustavo Gardinassi.

<sup>66</sup> Procedimentos realizados pela pós-doutoranda Malena M. Pérez; e pelo mestrando Vinícius E. Pimentel.

(Paradigm Plate Reader; SpectraMax, San Diego, CA, EUA). A concentração de ACh foi analisada utilizando o software SoftMax® (SpectraMax, Molecular Devices, Sunnyvale, CA, EUA), e expressa como pmol mL<sup>-1</sup>.

### 3.12. Determinação dos níveis de CD14 e CD36 solúveis (sCD14 e sCD36)

As amostras de plasma e de TA foram colocadas em placas de 96 poços. A concentração de sCD14 e sCD36 foi determinada usando um kit comercial de ELISA<sup>67</sup> (DY383 e DY1955-05, respectivamente; R&D Systems, Minneapolis, MN, EUA), seguindo as instruções do fabricante e sua absorbância determinada em 450nm (Paradigm Plate Reader; SpectraMax, San Diego, CA, EUA). As amostras que excederam o limite de quantificação foram devidamente diluídas e após corrigidas pelo fator de diluição. Os resultados foram expressos em pg.mL<sup>-1</sup>.

### 3.13. Citometria de fluxo

Amostras de sangue com anticoagulante (Vacutainer® EDTA K2; BD Biosciences), foram processadas para análise de citometria de fluxo de leucócitos circulantes. O sangue total (1mL) foi separado e as hemácias foram lisadas usando tampão de lise ACK. Os leucócitos foram lavados em PBS contendo 5% de soro fetal bovino (FBS) (Gibco™, EUA), centrifugados e ressuspensos na solução salina balanceada de Hank (Sigma-Aldrich, Merck, Darmstadt, Alemanha) contendo 5% de FBS, seguido de coloração de antígeno de superfície. Da mesma forma, as células obtidas do TA foram processadas para ensaios de citometria de fluxo. As células foram coradas com *Fixable Viability Stain* (1:1000) (BD Biosciences) e incubadas com anticorpos monoclonais CD14 (1:100) (M5E2; Biolegend), HLA-DR (1:100) (G46-6; BD Biosciences), CD16 (1:100) (3G8; Biolegend), e CD36 (1:100) (CB38, BD Biosciences) por 30min a 4°C. Após a incubação as células foram lavadas, centrifugadas e fixadas com BD Cytotfix™ Fixation Buffer (554655; BD Biosciences, San Diego, CA, EUA). A aquisição<sup>68</sup> de dados foi realizada em citômetro de fluxo LSR-Fortessa™ (BD Biosciences, San Jose, CA, EUA) e o

---

<sup>67</sup> Procedimentos realizados pela pós-doutoranda Malena M. Pérez; pelos doutorandos Pedro V. da Silva-Neto e Diana M. Toro; pelo mestrando Vinícius E. Pimentel; pelo graduando Jonatan C. S. de Carvalho e Nicola T. Neto, sob supervisão do Prof. Dr. Carlos A. Sorgi e Profa. Dra. Lúcia Helena Faccioli; com colaboração técnica de Caroline Fontanari.

<sup>68</sup> Procedimento realizado na Central Multiusuário de Citometria de Fluxo do Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, sob supervisão da Técnica Fabiana Rossetto de Moraes;

software FACS-Diva (versão 8.0.1) (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, EUA). Foram adquiridos 300.000 eventos por amostra. Os dados foram analisados através do software FlowJo® (versão 10.7.0) (Tree Star, Ashland, OR, EUA) para calcular a frequência celular, e a redução da dimensionalidade celular foi representada através da distribuição de similariedade através de gráficos *t-distributed stochastic neighbour embedding* (t-SNE)<sup>69</sup>. A estratégia de *gate* está ilustrada na **Figura 2A** e **Figura 3A**

### 3.14. Controle interno de qualidade

Adotamos uma amostra para controle interno (CI) de qualidade e validação dos ensaios. Um CI foi adotado para os analitos sCD14, sCD36 e ACh. Uma série de 10 dosagens foram realizadas em 2 eventos independentes, com cerca de 7 a 15 dias de diferença entre eles, a fim de determinar a linha média e seus desvios padrões. Os dados foram plotados em Excel (Microsoft Corporation, Albuquerque, Novo México, EUA), e um gráfico de Levey-Jennings gerado. A interpretação do CI se deu pelas Múltiplas Regras de Westgard. Após a avaliação, o experimento era ou não validado, e, caso necessário, repetido<sup>70</sup>.

As Múltiplas Regras de Westgard são usadas na interpretação de resultados no sistema de Controle Interno de Qualidade, fazendo combinação de critérios de decisão, objetivando compreender comportamentos inadequados em análises analíticas. Já o gráfico Levey-Jennings controla os resultados analíticos em função do tempo ou número. Nesse sentido, Brandelero e Tessari (2022) avaliaram a confiabilidade e eficácia de métodos de controle interno de qualidade em análises laboratoriais. Os autores destacaram que os gráficos de Levey-Jennings e as regras múltiplas de Westgard para interpretação são métodos utilizados a nível mundial, sendo que, o segundo possibilita que os resultados de controle interno sejam inseridos e confrontados com os Limites Aceitáveis de Erro. Além disso, foi apontado no estudo que essas técnicas se apresentam mais estáveis e confiáveis nos resultados dos estudos laboratoriais.

No artigo de Vieira et al. (2011) essas informações foram corroboradas, os autores citaram que esses métodos são usados há mais de 3 décadas para controle de qualidade interno, permitindo a análise do erro aleatório de uma análise.

---

<sup>69</sup> Procedimentos feitos pela pós-doutoranda Thais F. C. Fraga-Silva; pelos doutorandos Camila O. S. Souza e Pedro V. da Silva-Neto; e pelo mestrando Vinícius E. Pimentel; sob supervisão da Profª. Dra. Lúcia Helena Faccioli, Profª. Dra. Cristina R. B. Cardoso e Profª. Dra. Vânia L. D. Bonato.

<sup>70</sup> Procedimento realizado pelo mestrando Vinícius E. Pimentel.

### 3.15. Análises estatísticas

Para a análise estatística<sup>71</sup> foram utilizados testes bicaudais, com um valor de significância de  $p < 0,05$  e um intervalo de confiança de 95%. A distribuição gaussiana dos dados foram avaliadas usando o teste Kolmogorov-Smirnov. Os dados paramétricos foram analisados usando testes  $t$  não pareados (para dois grupos) ou ANOVA unidirecional seguidos pelos testes de comparação múltipla de Tukey para três ou mais grupos simultaneamente. Para os dados que não apresentaram uma distribuição gaussiana, foram utilizados os testes Mann-Whitney (para comparações de dois grupos) ou Kruskal-Wallis, seguido pelo pós-teste de Dunn's para análise entre três ou mais grupos. Os dados da rede de citocinas em pacientes com COVID-19 foram analisados usando correlações significativas da Spearman na  $p < 0,05$ .

Dias, Martins e Costa (2018) avaliaram métodos de controle interno da qualidade em análises laboratoriais. Os autores analisaram a dupla leitura através da estatística de Kappa, tabela de Rümke e teste T de Student, teste de tipagem sanguínea e fator Rh, com isso revelaram que os métodos alternativos tiveram alto índice de confiabilidade, com possibilidade de serem usados em análises laboratoriais como auxílio na qualidade do processo analítico. Lopes, Branco e Soares (2013) destacam a importância do teste Kolmogorov-Smirnov para hipótese de Normalidade para o conjunto de dados dos ensaios.

Algumas das possíveis variáveis de confusão associadas ao COVID-19 (idade, sexo, obesidade, hipertensão e diabetes *mellitus*) foram analisadas por seus potenciais impactos nos principais procedimentos analíticos deste estudo, tais como as medidas ACh, AA, 5-HETE, e 11-HETE das amostras de plasma (pacientes saudáveis, assintomáticos a leves, moderados, graves e críticos) e TA (pacientes críticos e controles críticos). Esta análise foi realizada utilizando os testes Kruskal-Wallis, Mann-Whitney, *Spearman's correlation*, ou *Chi-square* ( $\chi^2$ ).

---

<sup>71</sup> Procedimentos realizados pelo pós-doutorando Carlos. A. Fuzo, Thais F. C. Fraga-Silva; pelos doutorandos Pedro V. da Silva-Neto, Diana M. Toro e Camila O. S. Souza; pelo mestrando Vinícius E. Pimentel; e pelos Prof. Dr. Luiz Gustavo Gardinassi e Profa. Dra. Sandra R. C. Maruyama.

## RESULTADOS

“Não se opor ao erro é aprová-lo, não defender a verdade é negá-la. Quem diz verdades perde amizades. Assim, a humildade é o primeiro degrau para a sabedoria.”

(Tommaso d'Aquino)

#### 4.1.Coorte

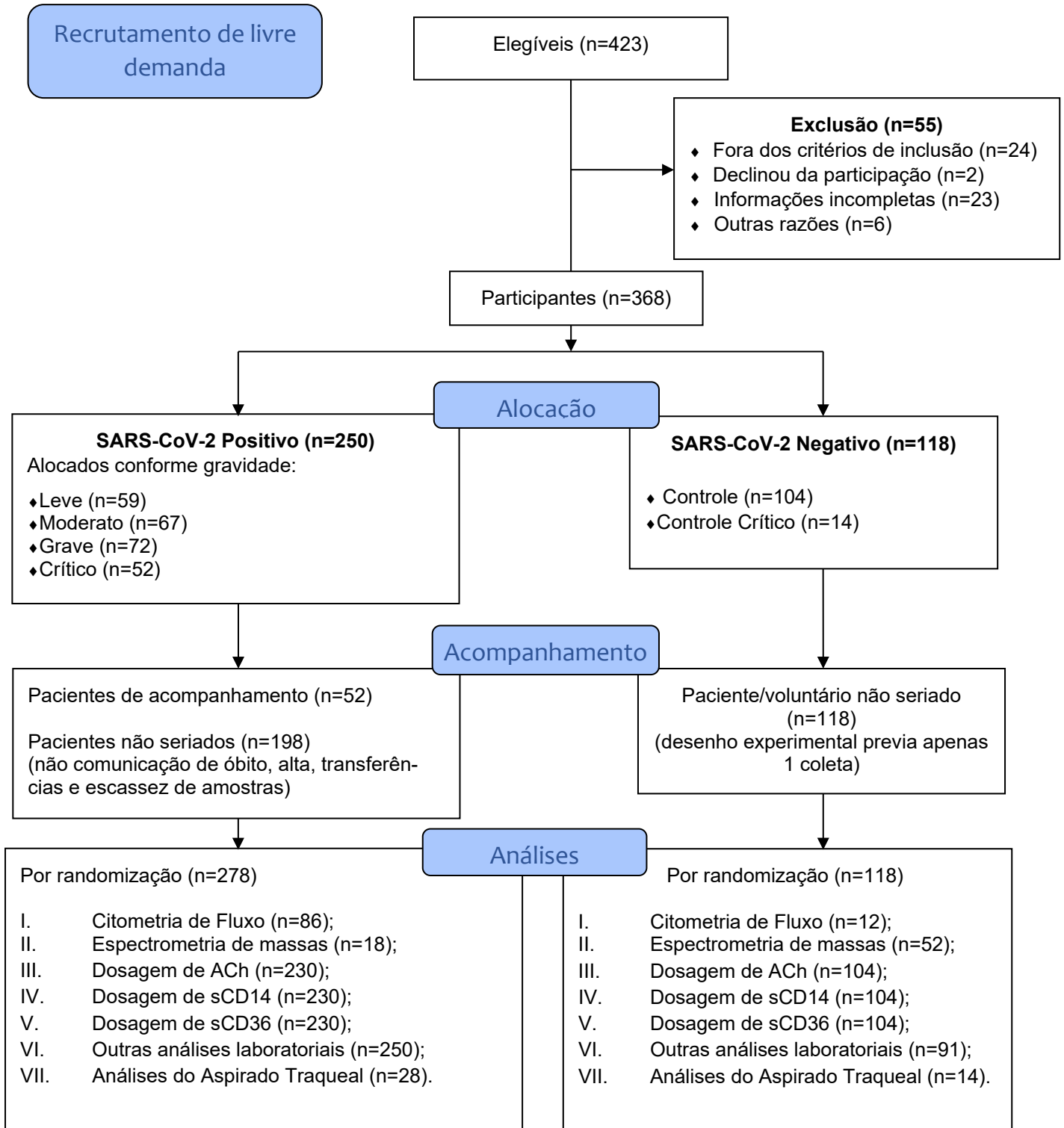
Este estudo elegeu 423 voluntários, por livre demanda, entre 13 e 96 anos entre junho e novembro de 2020. De todos os elegíveis, apenas 368 voluntários foram admitidos no estudo. A mediana de idade dos participantes foi de 49 anos e a moda foi de 38 anos. A média ( $\pm$  DP) da idade de nossa coorte foi de  $51 \pm 16$  anos (Cf. Metodologia – Item 3.2). O **CONSORT** demonstra o fluxo do delineamento experimental.



# CONSORT

TRANSPARENT REPORTING of TRIALS

## CONSORT 2010 Flow Diagram



**Tabela 4: Dados de pacientes e participantes saudáveis com amostras de sangue utilizadas neste estudo**

Variáveis	Controle n = 104	Todos os pacientes n = 250	Gravidade COVID-19				p-valor
			Leve n = 59	Moderado n = 67	Grave n = 72	Crítico n = 52	
<b>Características demográficas</b>							
Idade, mediana ± DP, (IQR)	35±15.4(22-80)	55±18.7(16-96)	38.5±13.1(20-83)	48±18.4(16-92)	64±16.3(30-96)	63±16.6(20-86)	<sup>a</sup> <0.0001
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.5±5.2(15.4-43.25)	28.4±6.8(17.3-65.7)	27.1±5.5(17.3-43.8)	28.6±5.5(17.4-42.1)	28.2±8.0(20.2-65.7)	29.4±7.0(21.7-50.3)	<sup>a</sup> 0.0384
<b>Gênero, No. (%)</b>							
Homem	19 (41.3)	109 (55.9)	14 (38.9)	30 (60)	32 (59.2)	33 (60)	-
Mulher	27 (58.7)	86(44.1)	22 (61.1)	20 (40)	22 (40.7)	22 (40)	-
<b>Comorbidades ou doenças coexistentes, No. (%)</b>							
Hipertensão	5 (10.9)	90(46.1)	5 (13.9)	16 (32)	37 (67.3)	32 (58.2)	<sup>a</sup> <0.0001
Dislipidemia	9 (19.6)	27 (13.8)	7 (19.4)	10 (20)	6 (11.1)	4 (7.3)	0.3584
Diabetes <i>mellitus</i>	1 (2.2)	59 (30.2)	2 (5.5)	14 (28)	25 (46.3)	18 (32.7)	<sup>a</sup> <0.0001
Obesidade	5 (10.9)	70 (35.9)	4 (11.1)	21 (42)	22 (40.7)	23 (41.8)	<sup>a</sup> 0.0007
Doenças respiratórias	1 (2.2)	29 (14.9)	10 (27.8)	10 (20)	2 (3.7)	7 (12.7)	<sup>a</sup> 0.0224
<b>Dados de hospitalização, No.</b>							
Mediana (IQR)	-	10 (1-36)	10 (1-36)	8 (1-36)	9 (1-22)	14 (3-34)	-
<b>Suporte respiratório demandado (%)</b>							
Cateter nasal de baixo fluxo	-	63 (32.3)	1 (2.7)	20 (40)	40 (74)	2 (3.6)	-
Máscara de alto fluxo	-	20 (10.2)	-	-	14 (25.9)	6 (10.9)	-
Ventilação mecânica invasiva	-	46 (23.5)	-	-	-	46 (83.6)	-
Sat.O <sub>2</sub> , mediana ± DP (IQR)	99±2.2 (90-99)	94±8.4 (54-100)	97.5±1.7 (94-99)	96±4.2 (80-100)	91±8.4 (54-99)	91±10 (60-99)	<sup>a</sup> <0.0001
<b>Medicação No. (%)</b>							
Glicocorticoide	-	112 (57.4)	2 (5.5)	17 (34)	47 (87)	46 (83.6)	-

**Tabela 5 - Dados de pacientes COVID-19(+) e controles críticos das amostras de aspirado traqueal utilizada neste estudo**

Variáveis	Controle Crítico N= 13	COVID-19 N= 28	<i>P Value</i>
<b>Características demográficas</b>			
Idade, mediana ± DP, (IQR)	61±51.8 (20-82)	63±16.5 (25-85)	<sup>a</sup> 0.7527
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.4±6.5 (20-44)	29.3±6.9 (21-47)	<sup>a</sup> 0.0668
<b>Gênero, No. (%)</b>			
Homem	4 (30.8)	21 (55.2)	-
Mulher	9 (69.2)	17 (44.7)	-
<b>Comorbidades ou doenças coexistentes, No. (%)</b>			
Hipertensão	3 (23.0)	24(63.1)	<b>0.0225</b>
Dislipidemia	-	1 (2.6)	-
Diabetes <i>mellitus</i>	2 (15.4)	13 (34.2)	0.2965
Obesidade	3 (23)	15 (39.5)	0.3359
Doenças neurológicas	2 (15.4)	4 (10.5)	0.6377
Doenças respiratórias	1 (7.7)	4 (10.5)	>0.1
<b>Sintomas persistentes, No. (%)</b>			
Dispneia	4 (30.7)	26 (68.4)	<b>0.0243</b>
Febre	1 (7.6)	16 (42.1)	<b>0.0384</b>
Mialgia	1 (7.6)	16 (42.1)	<b>0.0384</b>
Diarreia	-	7 (18.4)	-
Tosse	-	26 (68.4)	-
Anosmia	-	5 (13.1)	-
Disgeusia	-	3 (7.9)	-
Dor de cabeça	1 (7.7)	5 (13.1)	>0.1
<b>Achados laboratoriais, mediana ± DP, (IQR)</b>			
Eritrócitos (10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup> )	2.7±0.69 (1.6-4.3)	3.7±0.77 (2.0-5.3)	<b>0.0005</b>
Hemoglobina (g.dL <sup>-1</sup> )	8.1±2.28 (4.6-13.7)	10.5±2.15 (6.5-16.2)	<b>0.0012</b>
Leucócitos (10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup> )	12.3±15.22 (9.4-62.4)	14.1±17.26 (4.6-112.0)	0.9695
Neutrófilos (10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup> )	8.7±10.88 (5.9-45.55)	12.51±5.63 (3.2-26.1)	0.9791
Linfócitos (10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup> )	1.078±1.0 (282-4.428)	890±1.2 (360-7.600)	0.4209

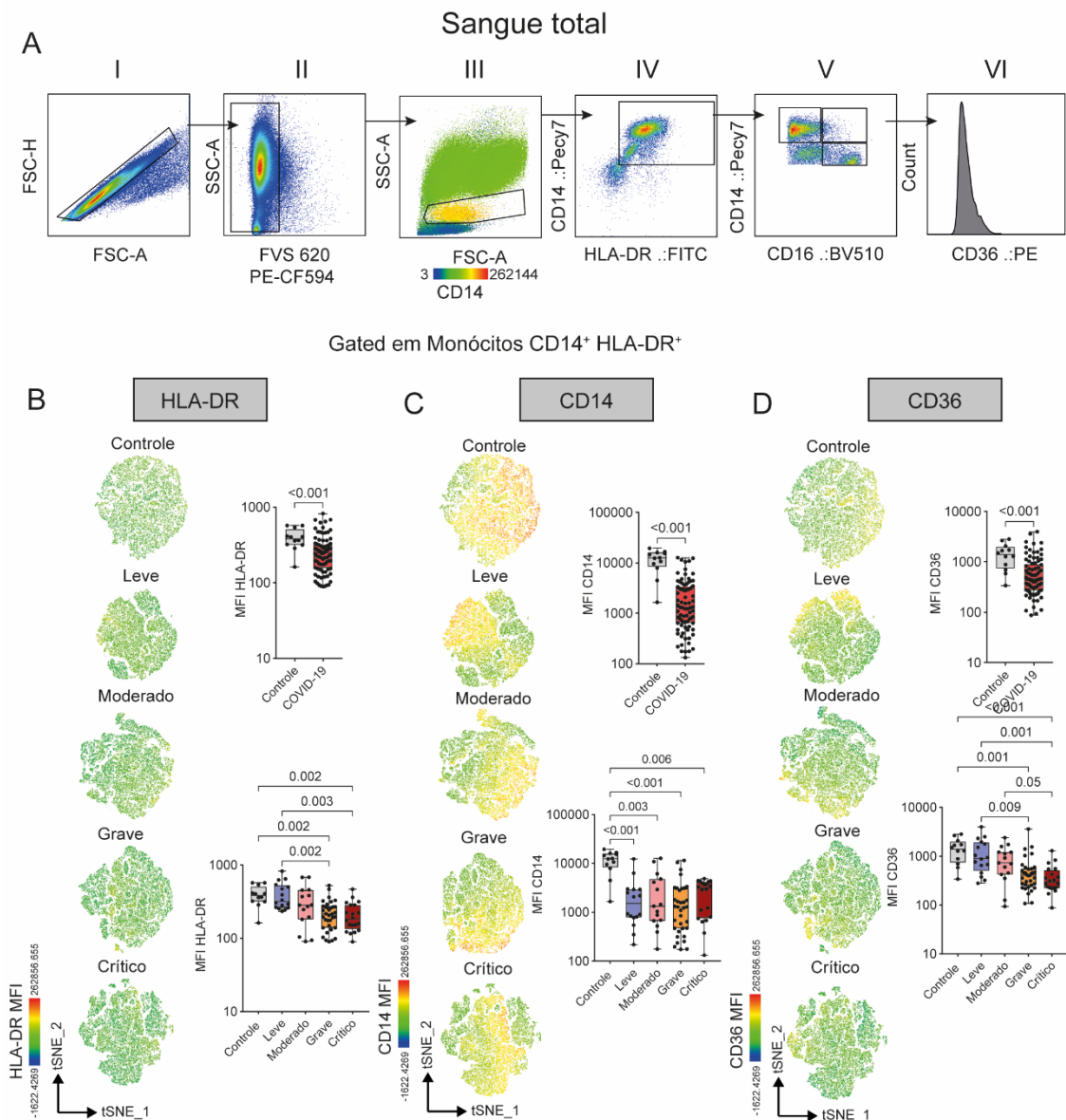
*Corte. Continuação na próxima página.*

~~~~~  
Continuação

|                                               |                          |                         |               |
|-----------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------|
| NLR                                           | 5.7 ±21.44<br>(1.5-73.0) | 6.8±9.2<br>(0.1-43.5)   | 0.8442        |
| Monócitos (10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup> ) | 0.66±0.53<br>(0.28-1.85) | 0.53±0.50<br>(0.0-2.63) | 0.2509        |
| Plaquetas (10 <sup>9</sup> .L <sup>-1</sup> ) | 361±157.6<br>(71-553)    | 228±85.05<br>(50-414)   | 0.0815        |
| Glicemia (mg.dL <sup>-1</sup> )               | 154±84.3<br>(10-376)     | 147±70.9<br>(76-330)    | 0.8200        |
| TTPa (s)                                      | 25.4±6.6<br>(22.6-46)    | 23.9±11<br>(11.2-64.1)  | 0.2206        |
| TP (s)                                        | 13.6±1.5<br>(11.5-17.1)  | 13.5±1.5<br>(11.5-18.1) | 0.9908        |
| INR                                           | 1.2±0.2<br>(1.0-1.5)     | 1.1±0.3<br>(1.0-2.4)    | 0.9231        |
| <b>Suporte hospitalar, No. (%)</b>            |                          |                         |               |
| Enfermaria                                    | 1 (7.7)                  | -                       | -             |
| Unidade de terapia intensiva (UTI)            | 12 (92.3)                | 28 (100)                | -             |
| <b>Dados de hospitalização, No.</b>           |                          |                         |               |
| Dias de hospitalização, mediana (IQR)         | 21.5±11.4<br>(6-43)      | 14±7.2<br>(3-34)        | -             |
| <b>Suporte respiratório demandado, No (%)</b> |                          |                         |               |
| Cateter nasal de baixo fluxo                  | -                        | -                       | -             |
| Máscara de alto fluxo                         | -                        | -                       | -             |
| Ventilação mecânica invasiva                  | 13 (100)                 | 28 (100)                | -             |
| Sat.O <sub>2</sub> , mediana ± DP (IQR)       | 94±6.3<br>(78-99)        | 91±11<br>(60-99)        | <b>0.0212</b> |
| <b>Desfecho, No (%)</b>                       |                          |                         |               |
| Alta                                          | 9 (69.2)                 | 6 (15.8)                | -             |
| Óbito                                         | 4 (30.8)                 | 32 (84.2)               | -             |
| <b>Medicações, No. (%)</b>                    |                          |                         |               |
| Glicocorticoide                               | 3 (23)                   | 28 (100)                | -             |
| Azitromicina                                  | 2 (15.4)                 | 26 (68.4)               | -             |
| Ceftriaxona                                   | 5 (38.4)                 | 16 (42.1)               | -             |
| Oseltamivir                                   | 2 (15.4)                 | 13 (34.2)               | -             |
| Cloroquina/Hidroxicloroquina                  | 1 (7.7)                  | 9 (23.7)                | -             |
| Anticoagulantes                               | 1 (7.7)                  | 10 (26.3)               | -             |
| Ivermectina                                   | -                        | -                       | -             |
| <b>Doença de base, No. (%)</b>                |                          |                         |               |
| Aneurisma cerebral                            | 2 (15.3)                 | -                       | -             |
| Câncer cerebral                               | 1 (7.7)                  | -                       | -             |
| Pancreatite                                   | 1(7.7)                   | -                       | -             |
| Nefropatias                                   | 1(7.7)                   | -                       | -             |
| DPOC                                          | 1(7.7)                   | -                       | -             |
| Outras                                        | 7 (53.8)                 | -                       | -             |

### 4.2. O número de células HLA-DR<sup>+</sup> e a expressão dos seus receptores CD14 e CD36 de membrana diminuem no sangue circulante de participantes infectados por SARS-CoV-2

Realizamos uma citometria de fluxo com estratégia ilustrada na **Figura 7A**. Observamos uma diminuição no total de monócitos (HLA-DR<sup>+</sup>) nos grupos COVID-19, quando comparados com Controles. Quando dicotomizados, onde temos os grupos Moderado, Grave e Crítico com as menores contagens celulares quando comprados aos grupos Controle e Leve (**Figura 7B**), ocorrendo o mesmo com CD14 e CD36 (**Figura 7C-D**).



**Figura 7:** A expressão dos receptores CD14 e CD36 variam nas diversas subpopulações de monócitos periféricos de pacientes infectados por SARS-CoV-2. O sangue periférico de pacientes com COVID-19 (n=86) ou controles (n=12) foram coletados e processados para a citometria de fluxo. **(A)** Gráfico representativo da estratégia de *gating*, representando as populações celulares quanto: [I] ao tamanho celular

(FSC-H/FSC-A); [II] a complexidade celular e viabilidade (SSC-A/FVS-620); [III] complexidade em função do tamanho celular associado a expressão de CD14<sup>+</sup> (SSC-A/FSC-A CD14<sup>+</sup>); [IV] ou expressão de HLA-DR<sup>+</sup> e CD14<sup>+</sup>. Foram selecionando monócitos CD14<sup>+</sup> que foram subdivididos nos perfis: clássico (CD14<sup>high</sup> CD16<sup>-</sup>), intermediário (CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup>), e não clássico (CD14<sup>low</sup> CD16<sup>+</sup>) [V]. Nestes mesmos *gates* [V] foram considerados os valores de intensidade de fluorescência média dos monócitos CD14<sup>+</sup> CD36<sup>+</sup> [VI]. **(B-D)** Mapeamento de cores *t*-SNE, demonstrando visualmente a dispersão das populações, e suas respectivas representações gráficas em *boxplot*, à direita, mostrando a intensidade média de fluorescência (MFI) da expressão de: **(A)** HLA-DR; **(B)** CD14; e **(C)** CD36, nos monócitos circulantes. **(B-D)** Dicotomização: Controle (SARS-CoV-2 negativo, n=12); e pacientes com COVID-19 (n=86), subdivididos conforme o estágio da doença, em Leve (n=16); Moderada (n=15); Grave (n=35); e Crítica (n=20). A linha central representa a mediana e o primeiro quartil (Q2), abaixo de Q2, está representado o primeiro quartil e acima de Q2 o terceiro quartil. As linhas verticais representam os valores mínimos e máximos. Os dados são expressos pela mediana  $\pm$  IC95% (linha horizontal e linha vertical vermelha, respectivamente). As diferenças entre grupos foram calculadas usando Mann-Whitney para dois grupos, ou Kruskal-Wallis para três ou mais grupos, seguido por pós-teste de Múltiplas Comparações de Dunn. Os valores de *p* específicos são exibidos em cada figura. As diferenças foram consideradas significativas em  $p < 0,05$

Assim, um painel com a expressão destes receptores em pacientes com COVID-19 foi estabelecido em nossa coorte: monocitose e redução das expressões membranares de CD14 e CD36. Baseados nestes achados sistêmicos, nos perguntamos se o mesmo fenômeno estava ocorrendo no órgão alvo, o pulmão.

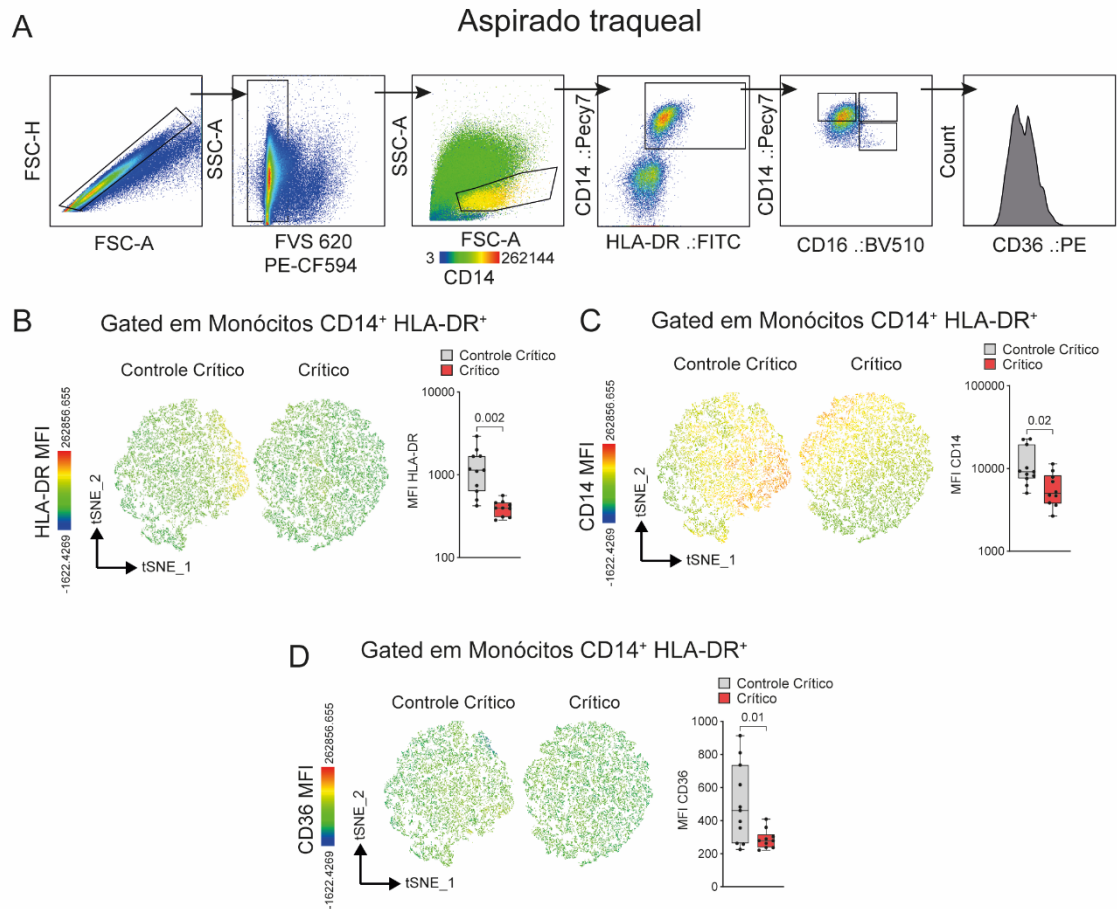
#### 4.3. Os níveis de CD14 e CD36 membranares diminuem em monócitos de aspirado traqueal de pacientes críticos com COVID-19 mas não em outras doenças

Para determinar se o mesmo perfil observado na circulação sistêmica estava ocorrendo no órgão alvo, neste caso, o pulmão, decidimos analisar as células do aspirado traqueal de pacientes que estavam sobre suporte ventilatório mecânico invasivo. Estabelecemos como Controle nesta análise, um grupo de pacientes, doravante denominados Controle Crítico, que estavam com resultado negativo para SARS-CoV-2 e internados em UTI comum, sem contato com pacientes com COVID-19. O aspirado traqueal foi então submetido a citometria de fluxo com estratégia ilustrada na **Figura 8A**.

Curiosamente observamos o mesmo perfil repetindo-se, baixa contagem de monócitos (**Figura 8B**), e baixa expressão de CD14 (**Figura 8C**), e CD36 (**Figura 8D**) membranares. Este achado sugere que a COVID-19 é capaz de influenciar, de forma exclusiva, os níveis de CD14 e CD36, diferenciando de outras patologias de base apresentadas pelos pacientes Controle Crítico.

Por si só, estes achados demonstram que CD14 e CD36 podem ser melhores estudados como biomarcadores para a COVID-19 e adotados como alvos terapêuticos, pois quando justapostos, sugerem uma distinção significativa entre COVID-19 e outras

patologias. Logo, decidimos explorar ainda mais as populações de monócitos dos pacientes de nossa coorte.



**Figura 8: Os níveis de CD14 e CD36 membranares diminuem em monócitos de aspirado traqueal de pacientes críticos com COVID-19, mas não em outras doenças.** Aspirado traqueal de pacientes (n=21), foram coletados e utilizado para a citometria de fluxo (A) Gráfico representativo da estratégia de gating, representando a população celular para: [I] tamanho celular (FSC-H/FSC-A); [II] complexidade celular e viabilidade (SSC-A/FVS-620); [III] e tamanho e granulosidade associado a expressão positiva de CD14 (SSC-A/FSC-A CD14); [IV] expressão de HLA-DR<sup>+</sup> e CD14<sup>+</sup>; selecionando monócitos CD14<sup>+</sup> e consecutivamente subdivididos em perfis clássicos (CD14<sup>high</sup> CD16<sup>-</sup>), intermediários (CD14<sup>int</sup> CD16<sup>+</sup>), e não clássicos (CD14<sup>low</sup> CD16<sup>+</sup>) [V]; Nestes mesmos gates [V] foram considerados os valores de intensidade média de fluorescência de monócitos CD14<sup>+</sup> CD36<sup>+</sup> [VI]. (B-D) Mapeamento de cores t-SNE, demonstrando visualmente a dispersão das populações, e suas respectivas representações gráficas em boxplot, à direita, mostrando a intensidade média de fluorescência (MFI) da expressão de: (B) HLA-DR; (C) CD14; (D) e CD36, nos monócitos circulantes. (B-D) Dicotomização: Controle Crítico (SARS-CoV-2 negativo, n=11); e Crítico (SARS-CoV-2 positivo, n=10), ambos internados em UTI e sob suporte ventilatório invasivo (IOT). A linha central representa a mediana e o primeiro quartil (Q2), abaixo de Q2, está representado o primeiro quartil e acima de Q2 o terceiro quartil. As linhas verticais representam os valores mínimos e máximos. As diferenças entre grupos foram calculadas usando Mann-Whitney. Os valores de p específicos são exibidos em cada figura. As diferenças foram consideradas significativas em  $p < 0,05$ .

#### 4.4. Os monócitos periféricos de pacientes expressam de forma inversamente proporcional receptores CD14 e CD36

Para estudarmos os fenótipos das subpopulações de monócitos, utilizamos a estratégia de *gate* previamente apresentada (**Figura 8A**). Hipotetizamos que as subpopulações de monócitos CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> (**Figura 9A**), já amplamente descritas, estariam influenciando no quadro de gravidade da COVID-19. Os monócitos CD14<sup>+</sup> então foram subdivididos em: monócitos clássicos (CD14<sup>high</sup>CD16<sup>-</sup>), que podem ser melhores caracterizados pela alta expressão de receptores CCR2, baixa expressão de CX<sub>3</sub>CR1 e produzem IL-10, além de possuírem função fagocítica, demonimados monócitos inflamatórios; monócitos intermediários (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>), que expressam receptores CD36, CD64 e CD32 (são receptores para Fc), tem atividade fagocítica e inflamatória, responsáveis pela produção de TNF e IL-1 $\beta$ , além da liberação de espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico; e monócitos não-clássicos; (CD14<sup>low</sup>CD16<sup>+</sup>), caracterizados pela baixa capacidade fagocítica, baixos níveis de TNF e IL-1 $\beta$ , sua função não está bem esclarecida, mas aparentemente adquirem características inflamatórias sob ativação, assim como são apresentadores de antígeno, entretanto sabe-se que expandem-se muito no sangue de pacientes com sepse.

Observamos então a diminuição dos monócitos totais nos pacientes com COVID-19 Não-hospitalizados *versus* Hospitalizados *versus* Controle, e quando dicotomizados conforme a gravidade da doença, ocorre uma diminuição da população de monócitos entre Controle *versus* Leve, Moderados, Graves e Críticos (**Figura 9B**).

Os monócitos clássicos (**Figura 9C**), não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Enquanto que, os monócitos intermediários (**Figura 9D**), estão elevados no grupo controle e diminuídos em todos os grupos com COVID-19, independentemente do grupo. Estes monócitos possuem caráter altamente inflamatório. O mesmo fenótipo que ocorre com os monócitos clássicos, ocorre também com os não clássicos, portanto, não há diferença entre os grupos (**Figura 9E**).

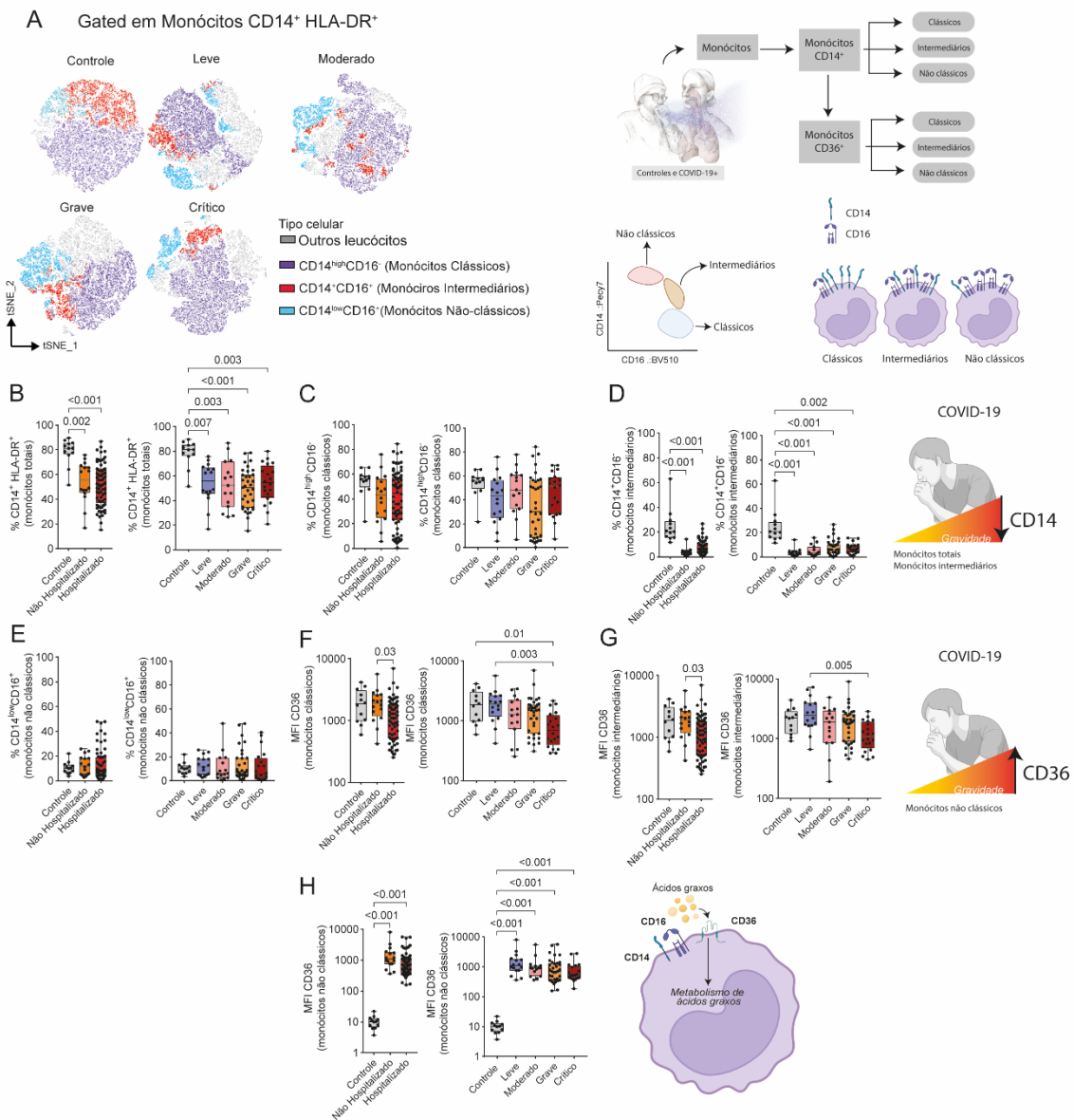
A partir dos monócitos CD14<sup>+</sup> estratificamos a população de monócitos CD16<sup>+</sup> (**Figura 9A**). Observamos uma diminuição nos monócitos Clássicos conforme a gravidade da doença (**Figura 9F**); Apenas uma diferença entre os Hospitalizados e Não-hospitalizados e entre Leves e Críticos nos Intermediários (**Figura 9G**); Nos Não-clássicos fica evidente o aumento entre todos os grupos quando comparados ao Controle (**Figura 9H**).

Tomados em conjunto, nossos achados sugerem que a monocitose associada a diminuição da expressão de monócitos intermediários em conjunto com baixos níveis de CD14 membranar no sangue e no aspirado traqueal, contribuem para o agravamento da

COVID-19. Somado a isto, a alta expressão de CD36 mebranar no sangue e no aspirado traqueal, associado com as altas contagens monócitos não clássicos, sugerem também, um agravamento do quadro da doença.

Então, pesquisamos se, o observado na estratificação dos monócitos em sangue total, também ocorria no microsistema pulmonar, e não somente sistemicamente.

Sangue total



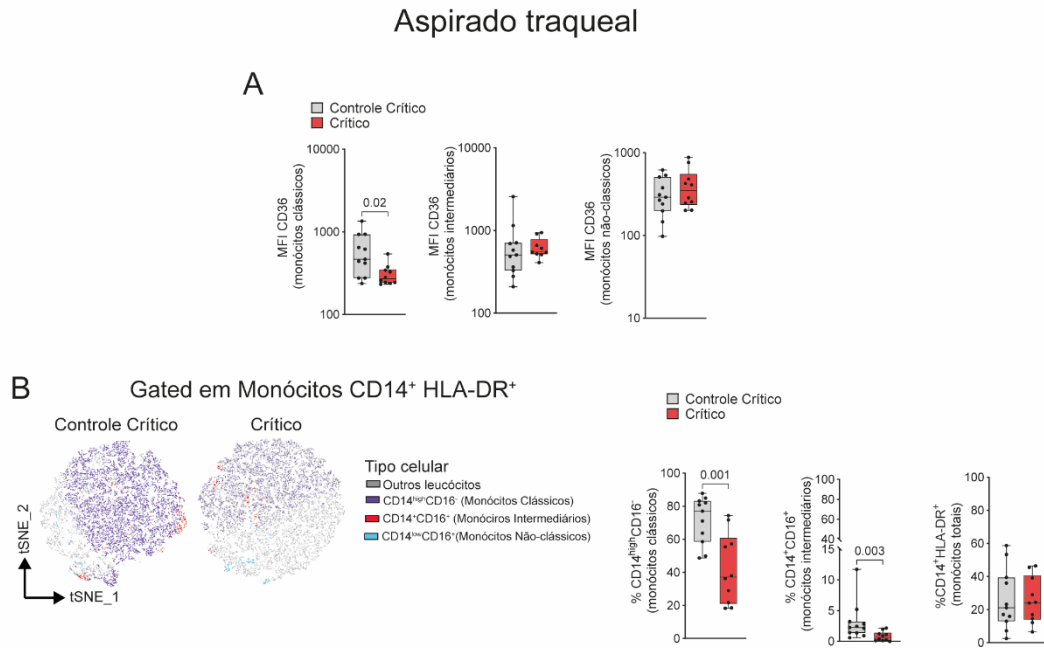
**Figura 9: Os monócitos periféricos de pacientes expressam de forma inversamente proporcional receptores CD14 e CD36 conforme a gravidade da doença.** O sangue periférico de pacientes com COVID-19 ou participantes controles (Controle, SARS-CoV-2 negativo), foram coletados e processados para a citometria de fluxo. **(A)** Caracterização de subpopulações de monócitos por citometria de fluxo seguida por análise de *t*-SNE, demonstrando visualmente a dispersão das populações e diagrama ilustrativo da subdivisão das populações celulares e dos perfis de monócitos. **(B-H)** Dicotomizados em Controle (SARS-CoV-2 negativo, n=12); Não-hospitalizados (SARS-CoV-2 positivo, n=16); e Hospitalizados (SARS-CoV-2 positivo, n=70), estes, ainda, subdivididos conforme a gravidade da doença em Leve (n=16); Moderado (n=15); Grave (n=35); e Crítico (n=20). **(B-E)** Frequência, em porcentagem, de monócitos: **(B)** monócitos totais (CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>); **(C)** clássicos (CD14<sup>high</sup>CD16<sup>-</sup>); **(D)** intermediários (CD14<sup>int</sup>CD16<sup>+</sup>); e **(E)** não clássicos

(CD14<sup>low</sup>CD16<sup>+</sup>). **(F-H)** Valores de MFI de monócitos CD36<sup>+</sup> na população CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> em: **(F)** monócitos clássicos; **(G)** intermediários; e **(H)** não clássicos. Os dados são expressos por *boxplot*. A linha central representa a mediana e o primeiro quartil (Q2), abaixo de Q2, está representado o primeiro quartil e acima de Q2, o terceiro quartil. As linhas verticais representam os valores mínimos e máximos. As diferenças entre grupos foram calculadas usando Kruskal-Wallis para três ou mais grupos, seguido por pós-teste de Múltiplas Comparações de Dunn. Os valores de *p* específicos são exibidos em cada figura. As diferenças foram consideradas significativas em  $p < 0,05$ .

#### **4.5. Pacientes infectados com SARS-CoV-2 e em estado crítico, possuem menos monócitos clássicos e intermediários no aspirado traqueal.**

Com base nos achados até o momento, hipotetizamos que no pulmão o mesmo fenômeno se repetia, dado o padrão até o momento. Para isto, analisamos o aspirado traqueal por citometria de fluxo, com estratégia ilustrada na **Figura 8A**. Novamente observamos que apenas os monócitos clássicos com alta intensidade média de fluorescência de CD36 estavam aumentados no grupo Controle Crítico *versus* Crítico (**Figura 10A**). Nos monócitos CD14<sup>+</sup>, além do mesmo aumento no grupo Controle Crítico, observamos também a mesma ocorrência nos monócitos intermediários (**Figura 10B**).

Os resultados sugerem que os monócitos clássicos e intermediários estão sendo protagonistas importantes na inflamação pulmonar dos pacientes com COVID-19. Ao analisar os dados e perceber uma diminuição de CD14 membranar e um aumento de CD36 membranar, decidimos então verificar se os níveis destes *clusters* elevados, em sua forma solúvel, no plasma e no aspirado traqueal.



**Figura 10: Pacientes infectados com SARS-CoV-2 e em estado crítico, possuem menos monócitos clássicos e intermediários no aspirado traqueal.** O aspirado traqueal de pacientes (n=21), foram coletados e utilizado para a citometria de fluxo **(A)** Valores de MFI de monócitos CD36<sup>+</sup> na população CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup> em monócitos clássicos, intermediários e não clássicos. **(B)** Mapeamento de cores *t*-SNE, demonstrando visualmente a dispersão das populações, e suas respectivas representações gráficas em *box-plot*, à direita, mostrando a frequência, em porcentagem, de monócitos clássicos (CD14<sup>high</sup>CD16<sup>-</sup>), intermediários (CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>), e não clássicos (CD14<sup>low</sup>CD16<sup>+</sup>). **(A-B)** Dicotomização: Controle Crítico (SARS-CoV-2 negativo, n=11); e Crítico (SARS-CoV-2 positivo, n=10), ambos internados em UTI e sob suporte ventilatório invasivo (IOT). A linha central representa a mediana e o primeiro quartil (Q2), abaixo de Q2, está representado o primeiro quartil e acima de Q2 o terceiro quartil. As linhas verticais representam os valores mínimos e máximos. As diferenças entre grupos foram calculadas usando Mann-Whitney para dois grupos, ou Kruskal-Wallis para três ou mais grupos seguido por pós-teste de Múltiplas Comparações de Dunn. Os valores de *p* específicos são exibidos em cada figura. As diferenças foram consideradas significativas em *p* < 0,05.

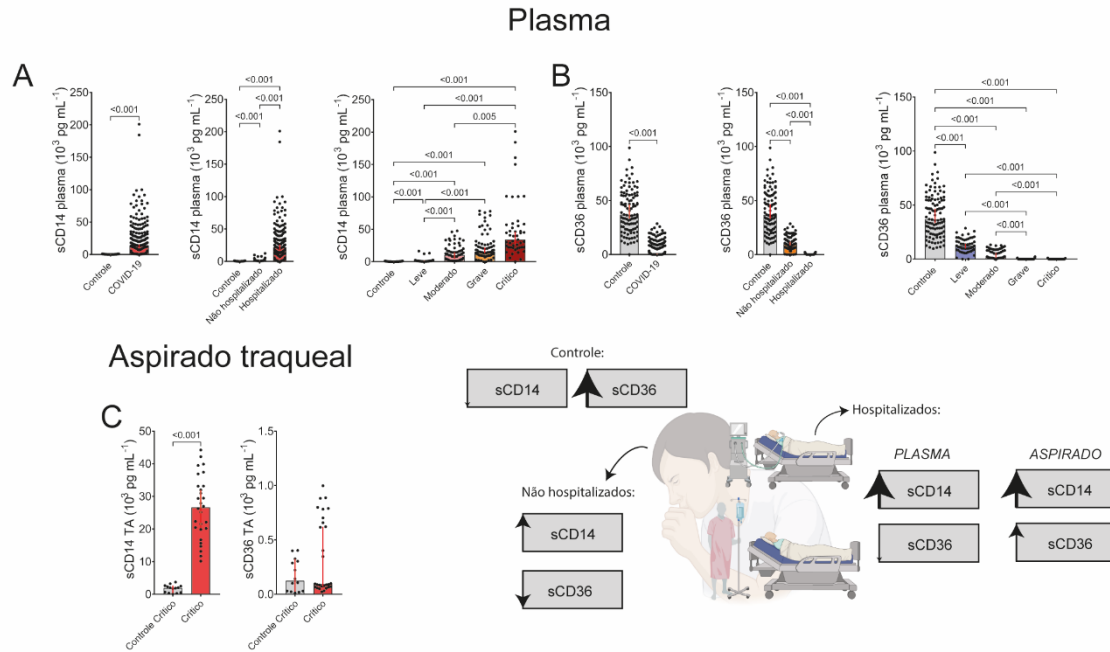
#### 4.6. A concentração de CD14 solúvel é inversamente proporcional à concentração de CD36 solúvel de acordo com a gravidade da doença no plasma e no aspirado traqueal de pacientes com COVID-19

Hipotezamos, com base em outros estudos de nosso laboratório<sup>72</sup>, que o correceptor CD14 diminuía sua expressão membranar e aumentava seu nível solúvel, conforme a gravidade da doença, por ação de metaloproteinases, mas isso não acontecia com CD36.

<sup>72</sup> Dados não mostrados.

Nossos achados corroboraram nossa hipótese, CD14 solúvel apresentou-se significativamente mais elevado nos pacientes com COVID-19 quando comparado ao Controle. Curiosamente, pacientes hospitalizados possuíam níveis maiores de CD14 solúvel, enquanto pacientes infectados com SARS-CoV-2, mas sem necessidade de internação, possuíam concentrações baixas. Ainda, ao dicotomizarmos os pacientes hospitalares conforme a gravidade da doença, CD14 solúvel apresentou altas concentrações proporcionalmente a gravidade da doença (**Figura 11A**). O inverso foi observado com CD36 solúvel, onde pacientes com COVID-19 possuíam concentrações significativamente baixas quando comparado ao Controle, e ainda mais baixos em pacientes Hospitalizados *versus* Não-hospitalizado. Dicotomizamos então os pacientes hospitalares, conforme a gravidade da doença, e observamos que ocorria uma diminuição da concentração de CD36 solúvel conforme a gravidade da doença (**Figura 11B**). Interessantemente, no aspirado traqueal, apenas CD14 solúvel apresentou altas concentrações quando comprado ao Controle Crítico, mas este mesmo, medianamente, não aconteceu com CD36 solúvel, mesmo observando uma tendência entre o Controle Crítico *versus* Crítico (**Figura 11C**).

Tomados em conjunto, estes dados demonstram que os níveis de CD14 e CD36 solúveis são inversamente proporcionais, portanto, considerando um paciente com COVID-19 temos maiores concentrações de CD14 solúvel *versus* CD36 solúvel, sugerindo que pacientes que apresentem este painel podem evoluir para um quadro não favorável da doença. Ainda, ao considerarmos os correceptores de membrana, temos que, quando estão com maior expressão celular, possuem menor concentração solúvel, e vice-versa



**Figura 11: A concentração de CD14 solúvel é inversamente proporcional à concentração de CD36 solúvel de acordo com a gravidade da doença no plasma e no aspirado traqueal de pacientes com COVID-19. (A-B)** O plasma de sangue periférico de voluntários Controle (SARS-CoV-2 negativos, n=104) e pacientes com COVID-19 (n=230) foi utilizado para mensurar os níveis de citocinas, assim como no **(C)** aspirado traqueal de pacientes Controle Crítico (SARS-CoV-2 negativo, n=14) e Críticos (n=28), ambos internados em UTI e sob suporte ventilatório invasivo (IOT). **(C)** Um resumo esquemático simplificado ilustra o perfil dos correceptores com cuidados de saúde. As setas finas representam pouca variação, enquanto que setas grossas representam muita variação. O lado para onde estão viradas indicam se é uma diminuição (seta pra baixo) ou um aumento (seta pra cima). **(A-B)** Os participantes com COVID-19 foram separados em não hospitalizados (n=77) e hospitalizados (n=156), sendo esses últimos subdivididos conforme a gravidade da doença em: Leve (n=51); Moderado (n=62); Grave (n=70); e Crítico (n=47). As concentrações de **(A)** sCD14; e **(B)** sCD36 no plasma e **(C)** de sCD14 e sCD36 no aspirado traqueal são expressas em em pg.mL $^{-1}$ . Os dados são expressos pela mediana  $\pm$  IC95% (linha horizontal e linha vertical vermelha, respectivamente). As diferenças entre grupos foram calculadas usando Mann-Whitney para dois grupos, ou Kruskal-Wallis para três ou mais grupos, seguido por pós-teste de Múltiplas Comparações de Dunn. Os valores de *p* específicos são exibidos em cada figura. As diferenças foram consideradas significativas em *p* < 0,05.

#### 4.7. A COVID-19 induz perturbações nas vias de biossíntese de ácidos graxos e leva ao aumento significativo de ácido araquidônico plasmático livre em pacientes críticos

Para poder diferenciar qual produto celular, mediadores lipídicos ou citocinas, estavam contribuindo para a inflamação sistêmica e pulmonar, decidimos analisar no primeiro momento, somente o plasma dos pacientes com COVID-19 e verificar se houve perturbações nas vias do metabolismo de ácidos graxos.

O CD36 desempenha um papel fundamental na biossíntese e metabolismo de ácidos graxos. Em conjunto com o receptor da proteína transportadora de ácidos graxos (FATP), há uma captura lipídeos circulantes para o interior celular. Após adentrarem na célula, estes lipídeos passam por  $\beta$ -oxidação nos peroxissomos, se transformando em ácidos graxos de cadeias longas ou curtas. O Acetil-CoA, produto da  $\beta$ -oxidação, ocorre na mitocôndria, onde novamente acontece um novo processo de  $\beta$ -oxidação, formando mais Acetil-CoA, que passa a constituir o Ciclo de Krebs, gerando Citrato>Acetil-CoA>Malononil-CoA e então, Acetoacetil-CoA. A partir deste, dois importantes derivados da biossíntese lipídica são gerados: o Dodecanoato e o Tetradecanoato, gerando assim o Palmitato, que por sua vez origina o Linoleato. O Linoleato gera o Ácido Linoleico, que gera o AA, e por ação da fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) induz mediadores lipícos nas vias de CYP450, COX e LOX, ocasionando assim a liberação destes mediadores na circulação e ativando o sistema imune (**Figura 12A**).

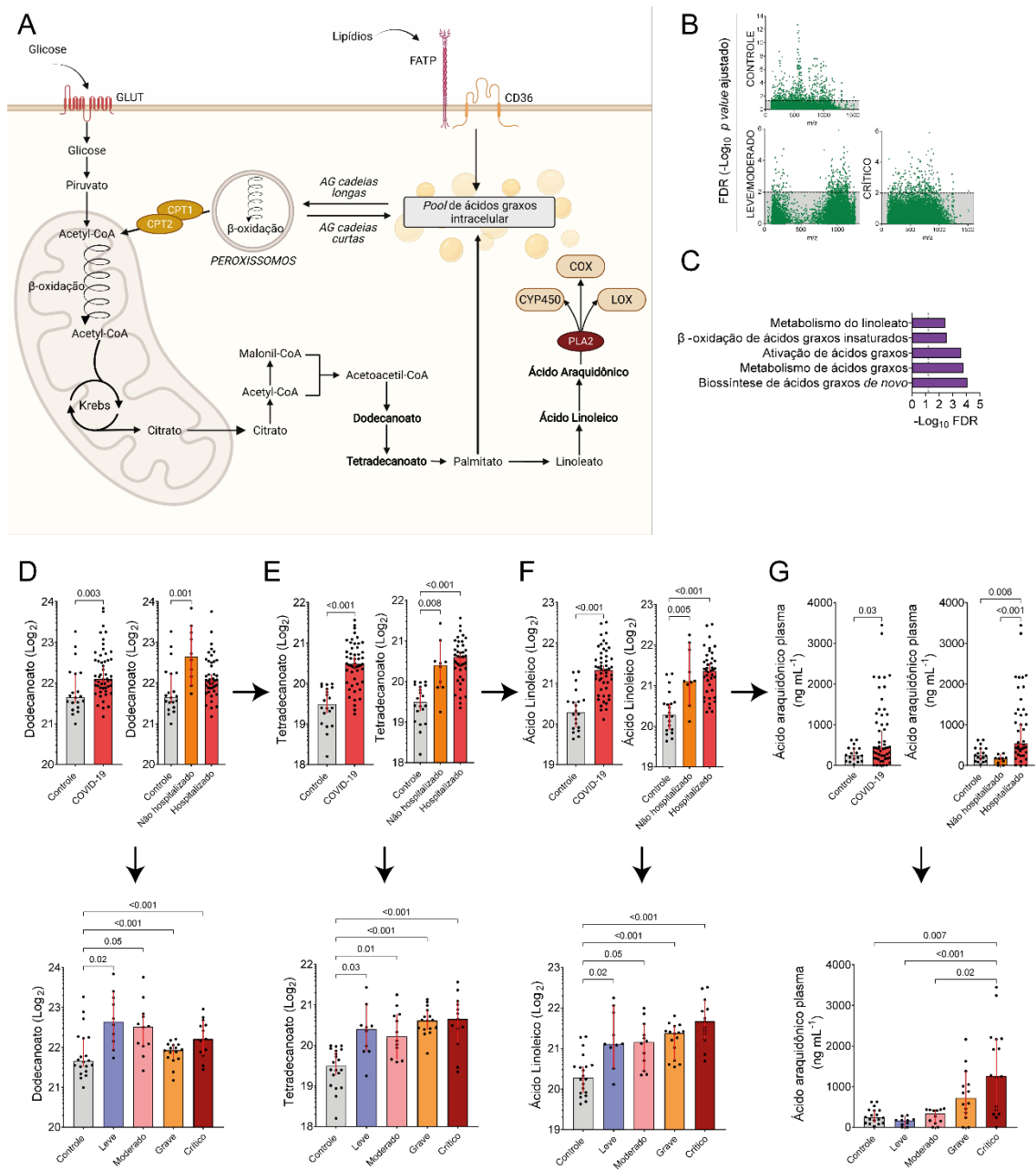
Um total de 8.791 características metabólicas estavam presentes em pelo menos 50% de todas as amostras, e a abundância relativa de 595 características metabólicas (FDR ajustado  $p < 0,05$ ) foi alterada nos grupos estudados (**Figura 12B-C; APÊNDICE A**). O agrupamento hierárquico bidirecional baseado em características metabólicas significativas resultou em três agrupamentos bem diferenciados: um para participantes saudáveis, um para assintomáticos a moderados e um para pacientes COVID-19 graves/críticos (**Figura 12B**). A análise das vias revelou que as principais vias metabólicas significativas são enriquecidas em características envolvidas na biossíntese de FA<sup>73</sup>, metabolismo, ativação e oxidação (**Figura 12C**). Ao aprofundarmos nas vias de maiores destques de perturbações (**Figura 12C**), observamos que os níveis dos subprodutos chaves da biossíntese e metabolismo lipídico estavam aumentados no plasma

---

<sup>73</sup> Ácidos graxos, do inglês *fatty acid*

de nossa coorte (**Figura 12D-F**), consequentemente levando a um aumento significativo dos níveis de ácido araquidônico (**Figura 12G**).

Por si só, o ácido araquidônico já supre a resposta para a atividade inflamatória vista sistemicamente e no pulmão, entretanto nos aprofundamos para entender qual metabólico do ácido araquidônico que possivelmente era o responsável.



**Figura 12: A COVID-19 induz perturbações nas vias de biossíntese de ácidos graxos e leva ao aumento significativo de ácido araquidônico plasmático livre em pacientes críticos.** O plasma do sangue periférico de pacientes com COVID-19 (n=52) ou participantes controles (Controle, SARS-CoV-2 negativo, n=18), foram coletados e processados para a espectrometria de massas. **(A)** Esquema visual

simplificado da biossíntese e metabolismo de ácidos graxos. **(B)** Gráfico de *Manhattan* demonstrando a abundância diferencial de características metabólicas em diferentes grupos de pacientes com COVID-19 e controles (FDR de 595, com ajuste de  $p < 0,05$  - linha tracejada vertical). **(D-G)** Análise lipidômica utilizando espectrometria de massa direcionada, expressos em  $\text{Log}_2$ : **(D)** Dodecanoato; **(E)** Tetradecanoato; **(F)** Ácido Linoleico; e em  $\text{ng.mL}^{-1}$ : **(G)** Ácido Araquidônico. **(B-G)** Dicotomização: Controle (SARS-CoV-2 negativo,  $n=18$ ); os participantes com COVID-19 foram separados em não hospitalizados ( $n=10$ ) e hospitalizados ( $n=42$ ), sendo esses últimos subdivididos conforme a gravidade da doença em: Leve ( $n=10$ ); Moderado ( $n=12$ ); Grave ( $n=14$ ); e Crítico ( $n=16$ ). **(B-C)** A abundância diferencial foi calculada utilizando o pacote *limma for R program*, e FDR controlado por Benjamini-Hochberg. Os valores resultantes foram expressos no gráfico normalizado por  $-\text{Log}_{10}$  FDR para visualização da perturbação das vias metabólicas envolvidas na produção de ácidos graxos. **(D-G)** Os dados são expressos pela mediana  $\pm$  IC95%. As diferenças entre grupos foram calculadas usando Mann-Whitney para dois grupos, ou Kruskal-Wallis para três ou mais grupos, seguido por pós-teste de Múltiplas Comparações de Dunn. Os valores de  $p$  específicos são exibidos em cada figura. As diferenças foram consideradas significativas em  $p < 0,05$ .

#### 4.8.A infecção por SARS-CoV-2 induz o aumento das concentrações plasmáticas dos metabólitos do ácido araquidônico 5-HETE e 11-HETE

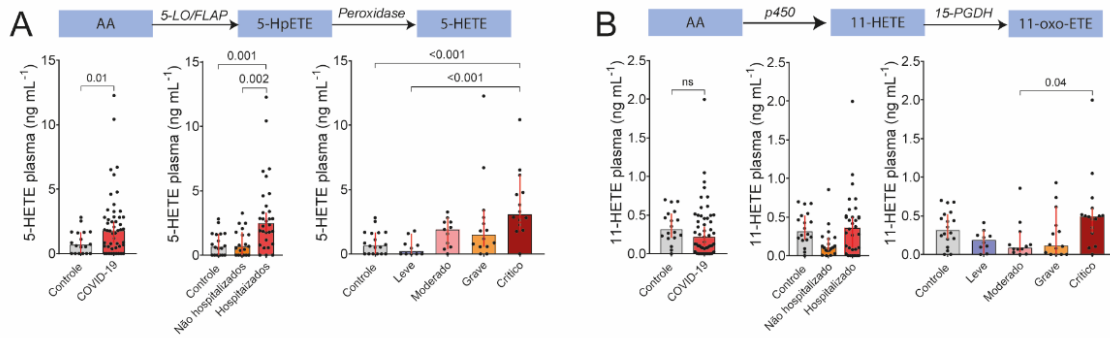
Ao verificarmos os elevados níveis de ácido araquidônico, decidimos verificar quais de seus metabólitos estavam apresentando alterações a nível plasmático. A partir de um universo de metabólitos, apenas 2 foram detectados na espectrometria de massas, 5-HETE (**Figura 13A**) e 11-HETE (**Figura 13B**), derivados da ação enzimática lipoxigenase e do citocromo p450<sup>74</sup>, respectivamente.

O aumento destes metabólitos são proporcionais a gravidade da doença e sugerem um quadro favorável a hiperinflamação, uma vez que 5-HETE e 11-HETE são potentes mediadores lipídicos pró-inflamatórios e quimioatraentes, sugerindo ainda que a resposta imune sistêmica e local pode não estar sendo ocasionada somente por monócitos, mas sim por polimorfonucleares, clássicos produtores destes mediadores.

Ainda, para avaliarmos o sítio pulmonar e corroborar nossos achados, realizamos a mesma análise no aspirado traqueal.

---

<sup>74</sup> *Abv.*: p450 ou CYP450.



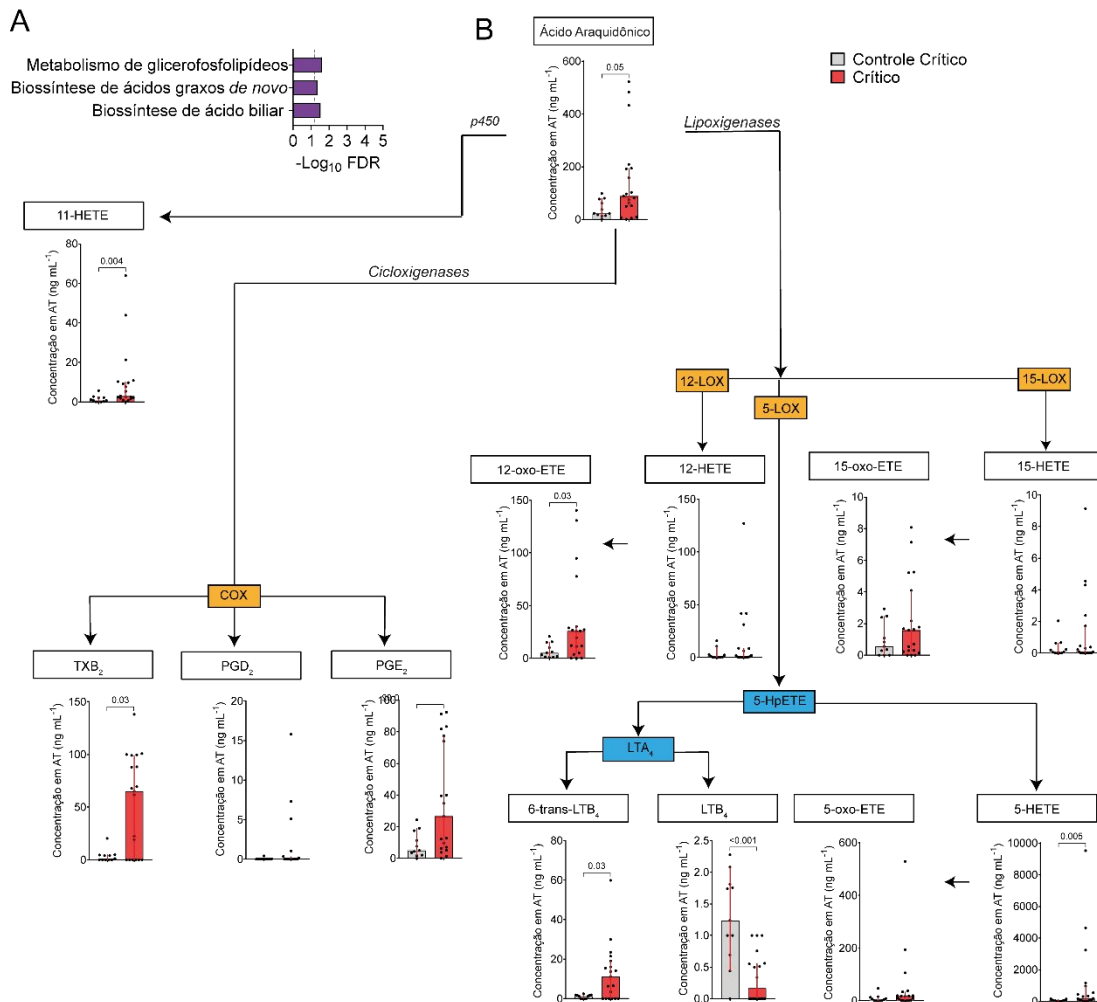
**Figura 13: A infecção por SARS-CoV-2 induz o aumento das concentrações plasmáticas dos metabólitos do ácido araquidônico 5-HETE e 11-HETE.** O lipidoma foi realizado utilizando espectrometria de massa direcionada para eicosanóides (*target*) em plasma de participantes controles (n=18) ou com COVID-19 (n=52) (**A-B**). Os participantes com COVID-19 foram separados em não hospitalizados (n=10) e hospitalizados (n=42), sendo esses últimos subdivididos conforme a gravidade da doença em: Leve (n=10); Moderado (n=12); Grave (n=14); e Crítico (n=16). As concentrações de (**A**) 5-HETE e (**B**) 11-HETE, estão mostradas em ng.mL<sup>-1</sup>. Os dados são expressos pela mediana ± IC95% (linha horizontal e linha vertical vermelha, respectivamente). As diferenças entre grupos foram calculadas usando Mann-Whitney para dois grupos, ou Kruskal-Wallis para três ou mais grupos, seguido por pós-teste de Múltiplas Comparações de Dunn. Os valores de *p* específicos são exibidos em cada figura. As diferenças foram consideradas significativas em *p* < 0,05.

#### 4.9.A COVID-19 eleva os níveis de eicosanóides no microambiente pulmonar

Em oposição aos achados plasmáticos, a análise dos metabólitos do aspirado traqueal dos Controle Crítico e Críticos mostrou abundância distinta de características metabólicas entre estes grupos (FDR ajustado *p* < 0,05) (**Figura 14A-B**). A análise hierárquica permitiu a definição de diferentes grupos que correspondiam a características metabólicas para pacientes críticos com ou sem COVID-19 (**APÊNDICE A**). A infecção pelo SARS-CoV-2 induziu mudanças no metabolismo pulmonar, como revelado por distúrbios nos esfingolipídios, β-oxidação do trihidroxiprostanóil-CoA, biossíntese e metabolismo de hormônios esteróides, vitamina D3 e glicerofosfolipídios (**Figura 14A**). Curiosamente, 25-hidroxivitamina D3 [25(OH)D3]; 24,25-dihidroxivitamina D3 [24,25-(OH)2D3]; 23S,25,26-trihidroxivitamina D3 foram mais altos em TA de pacientes Críticos do que em Controle Crítico (**APÊNDICE A**). Na análise do lipidoma plasmático, em comparação com participantes saudáveis, os pacientes críticos COVID-19 exibiram níveis significativamente mais altos de AA e 5-HETE, mas os níveis de 11-HETE em pacientes críticos estavam significativamente aumentados somente quando comparados com pacientes do grupo Moderado (**Figura 14A-B**). AA foi o lipídio mais abundante identificado, e seus níveis estão correlacionados com a gravidade da COVID-19.

Quando comparados com o Controle Crítico, os pacientes do grupo Crítico tinham níveis, no TA, de AA; 12-oxo-EETE, 5-HETE e 6-trans-LTB<sub>4</sub>; PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>; e 11-HETE (**Figura 14B**). Nossos resultados mostraram que as vias metabólicas relacionadas com COX e LOX foram mais perturbadas (5-HETE>TXB<sub>2</sub>>PGE<sub>2</sub>≈12-oxo-EETE>6-trans-LTB<sub>4</sub>) no TA de pacientes críticos COVID-19 quando comparadas com os participantes do Controle Crítico. O TA e o plasma de pacientes do grupo Crítico mostraram perfis distintos de ácidos graxos/mediadores lipídicos, demonstrando que os marcadores de hiperinflamação em microambientes sistêmicos e pulmonares não são idênticos.

As informações detalhadas dos metabólitos analisados podem ser conferidas no **APÊNDICE C**.



**Figura 14: A COVID-19 eleva os níveis de eicosanoides no microambiente pulmonar.** Aspirado traqueal de pacientes (n=39), foram coletados e utilizados para análises lipidômicas e metabolômicas. **(A)** Análise do enriquecimento da via metabólica com metabólitos significativos no TA em pacientes com ou sem COVID-19 (positivo n=70; negativo n=28) **(B)** Mediadores lipídicos de derivados do metabolismo do ácido

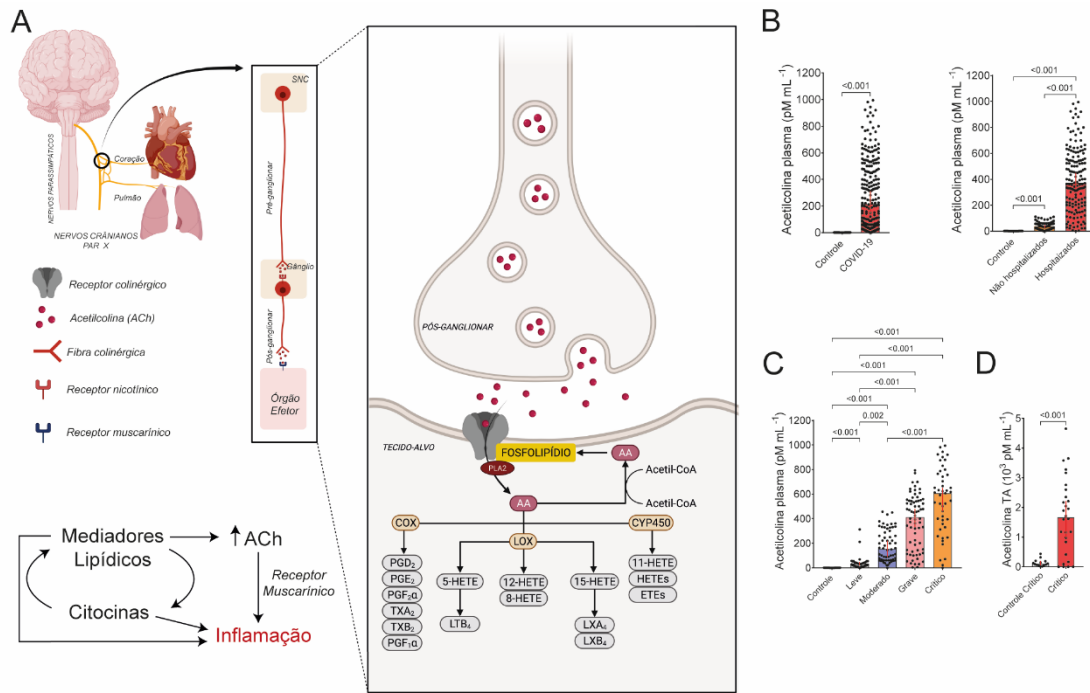
araquidônico (AA) por lipoxigenase (LOX), ciclooxigenase (COX) e citocromo p450 (p450), em amostras de aspirado traqueal de pacientes Críticos com COVID-19 (n=19), e Controles Críticos negativos para SARS-CoV-2 (n=10), ambos internados em UTI e sob suporte ventilatório invasivo (IOT), determinados por espectrometria de massas direcionada (*target*). Os dados são expressos pela mediana  $\pm$  IC95%. Os dados são expressos pela mediana  $\pm$  IC95% (linha horizontal e linha vertical vermelha, respectivamente). As diferenças entre grupos foram calculadas usando Mann-Whitney. Os valores de p específicos são exibidos em cada figura. As diferenças foram consideradas significativas em  $p < 0,05$ .

#### 4.10. A COVID-19 induz o aumento dos níveis de acetilcolina plasmática e no aspirado traqueal conforme a gravidade da doença

O par de nervos cranianos X são os grandes responsáveis por conduzir os estímulos nervosos ao coração e pulmão através das fibras pré e pós-ganglionares. Nos gânglios a acetilcolina é reconhecida por receptores nicotínicos, que polarizam as fibras pós-ganglionares para realizar a secreção no órgão ou tecido alvo, neste, a depender do receptor colinérgico em que a acetilcolina é reconhecida, ela exercerá, além de seus papéis clássicos fisiológicos, atividades pró (receptores muscarínicos), ou anti-inflamatórias (receptores nicotínicos), assim a acetilcolina consegue estimular secreções de citocinas e mediadores lipídicos para potencializar a inflamação (**Figura 15A**).

Pacientes críticos COVID-19 exibiram níveis plasmáticos ACh significativamente mais altos que os participantes saudáveis (**Figura 15B**). O mesmo ocorreu quando mensuramos os níveis de ACh plasmática nos pacientes não hospitalizados e hospitalizados, onde, neste último grupo, há um aumento expressivo do neurotransmissor (**Figura 15B**), indicando que este marcador pode aumentar conforme a gravidade da doença. Assim, para verificarmos se a concentração de ACh era proporcional a gravidade da doença, dicotomizamos o grupo hospitalar em conforme o escore clínico, onde ficou claro a relação diretamente proporcional da concentração de ACh em função da COVID-19 grave (**Figura 15C**). Curiosamente, pacientes COVID-19 graves e críticos, tratados com GC, exibiram níveis significativamente menores de ACh plasmático quando comparados com pacientes não-GC nas mesmas condições clínicas (**APÊNDICE B**). As amostras de AT de pacientes não-GC críticos apresentaram níveis de ACh aproximadamente 16 vezes mais altos do que suas amostras de plasma. Similar ao que detectamos nas amostras de plasma; o tratamento com GC inibiu completamente a liberação de ACh em TA de indivíduos críticos (**Figura 15D**). Embora os níveis de ACh em controle crítico Não-GC tenham sido detectados, a concentração foi menor do que a detectada em pacientes críticos COVID-19 (**APÊNDICE B**).

Sabe-se que a ACh promove um *feedback* no sistema nervoso, especificamente no eixo hipófise-hipotálamo, fazendo com que ocorra liberação de citocinas no organismo via sinais que são enviados às células polimorfonucleares, em conjunto com secreções de mediadores lipídicos pelas PMNs [226], [228], [261], fazendo com que o quadro inflamatório se torne mais potente, transformando em uma hiperinflamação, que pode levar a morte [227]



**Figura 15: A COVID-19 induz o aumento dos níveis de acetilcolina plasmática e no aspirado traqueal conforme a gravidade da doença. . (A)** Representação esquemática simplificada da relação entre acetilcolina e mediadores lipídicos. **(B-C)** O plasma de sangue periférico de Controles (SARS-CoV-2 negativos, n=104) e pacientes com COVID-19 (n=230) foi utilizado para mensurar os níveis de acetilcolina, assim como no **(D)** aspirado traqueal de pacientes Controle Crítico (SARS-CoV-2 negativo, n=14) e Críticos (n=28), ambos internados em UTI e sob suporte ventilatório invasivo (IOT). **(B)** Os participantes com COVID-19 foram separados em não hospitalizados (n=74) e hospitalizados (n=156), sendo esses últimos **(C)** subdivididos conforme a gravidade da doença em: Leve (n=51); Moderado (n=62); Grave (n=70); e Crítico (n=47). As concentrações de acetilcolina, estão mostradas em pM.mL<sup>-1</sup>. Os dados são expressos pela mediana ± IC95% (linha horizontal e linha vertical vermelha, respectivamente). As diferenças entre grupos foram calculadas usando Mann-Whitney para dois grupos, ou Kruskal-Wallis para três ou mais grupos, seguido por pós-teste de Múltiplas Comparações de Dunn. Os valores de *p* específicos são exibidos em cada figura. As diferenças foram consideradas significativas em *p* < 0,05.

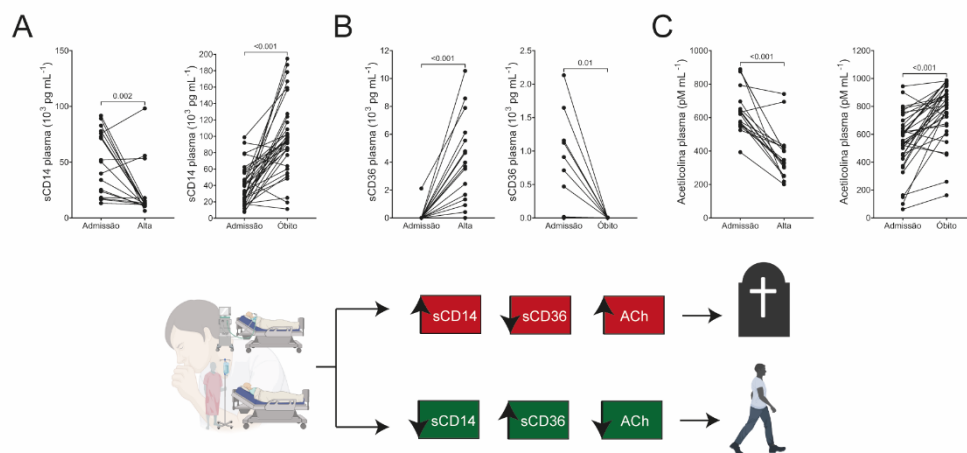
#### 4.11. Concentrações plasmáticas baixas de CD14 solúvel e acetilcolina e alta concentração de CD36 solúvel constituem um painel de desfecho favorável para o paciente com COVID-19

Nossos resultados apontaram que os monócitos periféricos de pacientes expressam de forma inversamente proporcional correceptores CD14 e CD36 em função da

gravidade da COVID-19. Na admissão, sCD14 estavam altos e tiveram uma baixa considerável na alta hospitalar, apontando uma alta do *Cluster* de diferenciação 14 durante a infecção da doença, para confirmar essa informação, em relação a análise do em pacientes que evoluíram para óbito, o sCD14 estava maior do que na admissão (**Figura 16<sup>a</sup>**).

Em relação a sCD36 esses dados foram contrários, mostrando que o *Cluster* de diferenciação 36 estava em sua maioria zerado durante a admissão hospitalar durante o curso da doença, e teve um aumento na alta. Além disso, os pacientes que foram a óbito também tiveram uma queda a zero da sCD36, destacando que a baixa desse indicador foi prejudicial aos pacientes (**Figura 16B**).

Na análise da acetilcolina, os dados apontaram que na admissão, esse, seus níveis estavam ampliados e foi reduzido para alta hospitalar, e consequentemente, os pacientes que evoluíram para óbito tiveram essa alta destacada, demonstrando que a redução desse neurotransmissor teve influência na melhora do paciente e sua alta esteve associada ao óbito do paciente (**Figura 16C**).

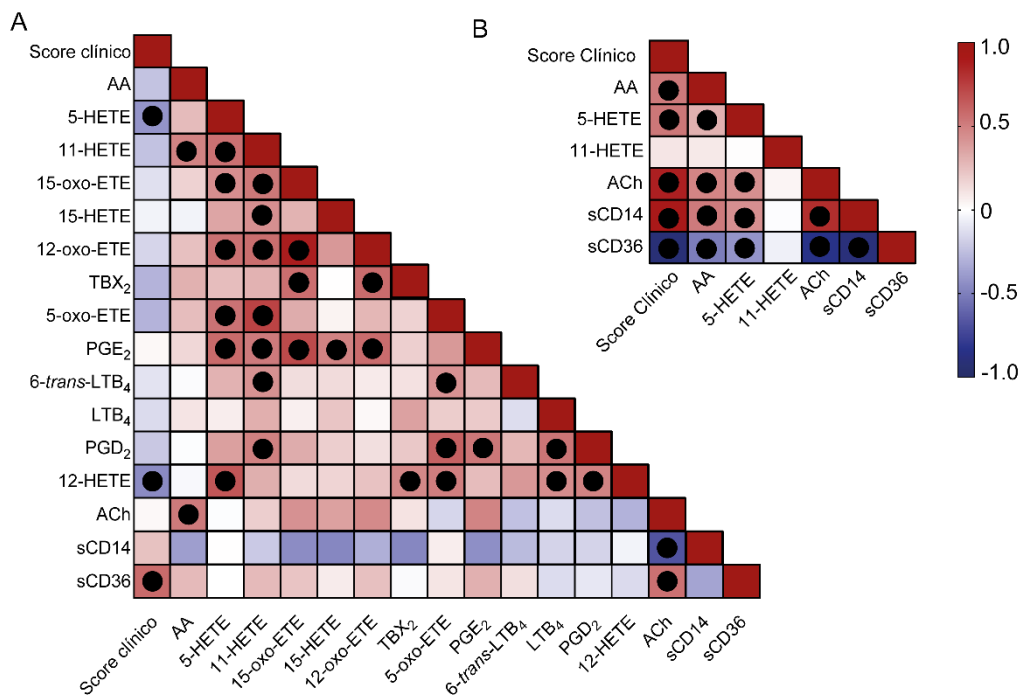


**Figura 16: Concentrações elevadas de sCD14 e acetilcolina, mas não de sCD36 em pacientes com desfecho em óbito.** (A-C) O plasma de sangue periférico de pacientes com COVID-19 (n=35) foram coletados na admissão e no desfecho (alta hospitalar ou óbito), com duração entre as coletas de  $15 \pm 3$  dias para mensurar os níveis de (A) sCD14; (B) sCD36; e (C) acetilcolina; A diferença entre os valores de admissão e desfecho foram calculadas usando Teste *t* pareado e não paramétrico. Os valores de p específicos são exibidos em cada figura. As diferenças foram consideradas significativas em  $p < 0,05$ . Um resumo esquemático simplificado é apresentado na parte inferior da figura para ilustrar visualmente o fenômeno observado.

Ao submetermos os resultados de análises realizadas no TA e no plasma dos pacientes em uma *matrix* de correlação de *Spearman*.

No TA (**Figura 17A**) verificamos que o aumento de sCD36 é diretamente proporcional ao Score Clínico e ao aumento da concentração de ACh, bem como estão positivamente correlacionados os seguintes resultados: 11-HETE *versus* AA e 5-HETE; 15-oxo-ETE *versus* 5-HETE e 11-HETE; 15-HETE *versus* 11-HETE; 12-oxo-ETE *versus* 5-HETE, 11-HETE e 15-oxo-ETE; TBX<sub>2</sub> *versus* 15-oxo-ETE e 12-oxo-ETE; 5-oxo-ETE *versus* 5-HETE e 11-HETE; PGE<sub>2</sub> *versus* 5-HETE, 11-HETE, 15-oxo-ETE, 15-HETE e 12-oxo-ETE; 6-*trans*-LTB<sub>4</sub> *versus* 11-HETE e 5-oxo-ETE; PGD<sub>2</sub> *versus* 11-HETE, 5-oxo-ETE, PGE<sub>2</sub> e LTB<sub>4</sub>; 12-HETE *versus* 5-HETE, TXB<sub>2</sub>, 5-oxo-ETE, LTB<sub>4</sub> e PGD<sub>2</sub>; ACh *versus* AA. Correlacionados negativamente no TA: Score Clínico *versus* 5-HETE e 12-HETE; sCD14 *versus* ACh.

No plasma (**Figura 17B**), estavam positivamente correlacionados todos os parâmetros, exceto 11-HETE e, sCD36 que estava negativamente correlacionado, também, com todos os parâmetros, com exceção novamente de 11-HETE.



**Figura 17: Matrix de correlações plasmáticas e do aspirado traqueal. (A)** Correlação *Spearman* no TA entre ACh, sCD14, sCD36 e mediadores lipídicos (Positivo n=70). **(B)** Correlação de *Spearman* em plasma entre ACh, sCD14, sCD36 e mediadores lipídicos (Positivo n=18) As estatísticas foram dadas **(A-B)** pela correlação de *Spearman*, com significância indicada por ●, onde  $p < 0,05$ .

## DISCUSSÃO

“Assim como meus companheiros, aprendi a valorizar o doar ao invés do receber.”

(Paul Percy Harris)

Um consenso está se formando em torno dos efeitos fatais da infecção pelo SARS-CoV-2, o qual se tem demonstrado ser resultado da hiperinflamação pulmonar e sistêmica, resultando em colapso de múltiplos órgãos [262]. A tempestade de citocinas tem sido responsabilizada por esses eventos [263]–[265], no entanto, muito ainda precisa ser compreendido, e vários grupos continuam a descrever outros efeitos adversos e importantes induzidos pelo SARS-CoV-2, no homem. Nesse contexto, nosso grupo de pesquisa tem contribuído substancialmente, tendo já publicado artigos sobre a participação do TREM-1 [72], [74], HLA-G [71], hormônios sexuais [73], e dos eicosanoides e acetilcolina [99]. Nesse último, mostramos que tanto sistemicamente como nos pulmões, além de citocinas, há aumento significativo de eicosanoides e ACh, cujas alterações se relacionam com mudanças da expressão genica de enzimas e de receptores, relacionados à síntese ou ação desses compostos [99]. Mais especificamente, mostramos que ACh, 5-HETE, 11-HETE e algumas citocinas são mais abundantes no pulmão do que sistemicamente. Em contraste, a concentração de AA está mais elevada na circulação do que no fluido traqueal (TA), que representa o ambiente pulmonar. Sabe-se 5-HETE é importante para o recrutamento de neutrófilos [266], para o edema pulmonar [267] e para a liberação de ACh [268]. Esse lipídio é liberado por neutrófilos humanos, e sua forma esterificada induz secreção de IL-8 [269], entre outros efeitos. Também já se conhece que o 11-HETE que é originário de monócitos/macrófagos [270], células endoteliais [271] e plaquetas [272] é induzido por hipoxia [273], e por IL-1 $\beta$  [274], contribui para as funções desempenhadas pela ACh [271], além de inibir a liberação de insulina [275]. Quanto ao AA, precursor dos compostos 5-HETE e 11-HETE, ainda não se está claro se o mesmo contribui para a proteção do hospedeiro [276] para os danos aos tecidos, ou se ele representa um mecanismo de escape do vírus. Interessante, que já foi demonstrado que o AA interage diretamente com o vírus, reduzindo sua viabilidade e induzindo distúrbios na membrana, desfavorecendo a entrada do SARS-CoV-2 nas células do hospedeiro [277]–[279]. Por outro lado, níveis reduzidos de AA plasmáticos podem estar associados às lesões pulmonares e ao mal prognóstico na COVID-19 [280], sendo que Shen *et al.* detectaram menores concentrações de AA em sobreviventes de infecção grave por SARS-CoV-2 [281]. No nosso estudo [99], verificamos que os níveis de AA estão aumentados no plasma de pacientes que morreram de COVID-19 grave, sugerindo que os potenciais efeitos benéficos do AA são superados pelos efeitos deletérios de seus metabólitos pró-inflamatórios, 5-HETE e 11-HETE, ou outros. Interessante, que em nossa coorte, AA, 5-HETE e 11-HETE não foram alterados no plasma ou no TA de pacientes com infecção grave/crítica por SARS-CoV-2 que

havia sido tratados com glicocorticoides. Uma possível explicação seria quanto a origem do AA, o qual além de poder ser liberado por PLA<sub>2</sub> ativada com cálcio [282], também pode ser liberado via fosfolipase insensível aos glicocorticoides [283], ou ainda ser advindo da destruição de adipócitos [284], do metabolismo do ácido linoleico [285], ou da degradação de endocanabinóides pela ácido graxo amida hidrolase (FAAH) [286], uma enzima detectada em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 [287]. Embora os glicocorticoides estejam sendo amplamente utilizados para reduzir as taxas de morbidade e mortalidade de pacientes com COVID-19, nem sempre os mesmos têm se mostrado amplamente eficazes [288], indicando que mais estudos precisam ser realizados. No estudo já publicado [99], nós também, avaliamos o efeito dos corticoides em pacientes com a doença grave/crítica (**APÊNDICE A**). Observamos que a taxa de mortalidade de pacientes com COVID-19 hospitalizados e tratados com glicocorticoides foi maior do que a relatada no ensaio RECOVERY, mas semelhante à descrita no ensaio CoDEX realizado no Brasil [289]. Isto pode ter ocorrido muito provavelmente pelo fato de o tratamento ter sido iniciado tardiamente, ou seja, após a inflamação ter sido desencadeada pela infecção. Neste contexto, os pacientes COVID-19 já podiam ter atingido o ponto de não retorno, semelhante ao que foi descrito anteriormente no envenenamento por escorpião [227].

Curiosamente, em nossa coorte, o tratamento com esses anti-inflamatórios, somente inibiu as concentrações de ACh, sem alterar os níveis de citocinas ou de mediadores lipídicos [99]. Também, as alterações na expressão de receptores da ACh em pacientes com COVID-19, foram avaliados, e muito bem discutidos em nosso artigo (**ANEXO VI**). Resumidamente, em nossa publicação mostramos que níveis plasmáticos altos de ACh e de mediadores lipídicos se correlacionaram positivamente com a gravidade da COVID-19, e concluímos que ACh, AA, 5-HETE e 11-HETE mediam a resposta imune inata ao SARS-CoV-2, e podem impactar no resultado da infecção. Esses dados, nos estimularam a investigar mais detalhadamente um possível papel e/ou outras relações da ACh, com mediadores lipídicos e a gravidade da COVID-19.

Por isso, dando continuidade aos nossos estudos, nessa dissertação investigamos a possível correlação entre ACh, CD14 e CD36, AA, 5-HETE e 11-HETE com gravidade da COVID-19, através do emprego do score clínico. A premissa de que os níveis de ACh poderiam estar relacionados com o aumento de CD14 e/ou com a diminuição de CD36, partiu de nossos estudos prévios com peçonha de escorpião [100], [223], [224], [226], [290], [291]. Naqueles estudos, mostramos que, em camundongos inoculados com peçonha de escorpião, a liberação de PGE<sub>2</sub> é dependente de CD14, assim como a de LTB<sub>4</sub> é

dependente de CD36 [100], [101], [224] e que a mortalidade [226], [291], e a liberação de ACh são consequências do aumento de PGE<sub>2</sub> [228], mas que por outro lado, o LTB<sub>4</sub> protege os animais da inflamação pulmonar e da mortalidade [226]. Assim, trabalhamos com a hipótese de que pacientes com aumento da expressão de CD14 e/ou diminuição da expressão de CD36, sucumbem mais à infecção pelo SARS-CoV-2, pois potencialmente seriam aqueles com maior liberação de PGE<sub>2</sub> e/ou menor produção de LTB<sub>4</sub>, fatos que impactariam no aumento da liberação de ACh. Como mostrado no **ANEXO VI** na **Figura 9**, no lipidoma de plasma dos participantes não foi possível detectar nem o aumento de PGE<sub>2</sub>, e nem a diminuição de LTB<sub>4</sub>, quando comparados com indivíduos controles não infectados. Isso deve-se possivelmente ao método empregado [99], ou mesmo à degradação desses produtos na circulação [292]–[294]. Os únicos compostos detectados significativamente foram o AA, o 11-HETE e o 5-HETE, que aumentam de acordo com a gravidade da doença (**Figura 13**). No entanto, no lipidoma do TA, observamos aumento significativo de AA e de alguns de seus metabólitos como 11-HETE, 12-oxo-EETE, 5-HETE, PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub>, e 6-tans-LTB<sub>4</sub> (**Figura 14**).

Parcialmente contrário ao esperado, nossos dados de citometria mostraram que a infecção pelo SARS-CoV-2, induz a diminuição na expressão de mCD14 nos diferentes subtipos de monócitos (**Figura 7** e **Figura 9**) tanto do sangue (em comparação com indivíduos saudáveis) quanto do TA, em comparação aos Controles críticos (**Figura 8**). Mas como esperado, observamos que em monócitos do sangue, a expressão de mCD36 diminui proporcionalmente à gravidade dos pacientes, assim como nas células do TA, em comparação aos Controles críticos. A diminuição de mCD36 em relação aos Controles críticos, sugere que essa é uma alteração induzida particularmente pelo SARS-CoV-2 (**Figura 10**).

Na literatura são vários relatos que mostram que sCD14 é potente indutor de inflamação [92], [104], [295]–[298], da liberação de IL-6, IL-8, TNF [299], [300], que regula a produção de anticorpos [301], [302], e atua no metabolismo glicídico [303], [304], eventos semelhantes que também ocorrem na COVID-19 [305], [306]. Ainda, sabe-se que essa molécula solúvel está envolvida na imunopatogênese da infecção por HIV-1 [307] Quanto ao sCD36, artigos mostram que o aumento desse receptor solúvel é um reflexo do aumento de sua expressão em diferentes tecidos/células, sendo que esse receptor solúvel parece estar envolvido na resistência à insulina, na síndrome metabólica [308]–[310], em alterações da espessura da túnica íntima da carótida [311] .e em processos de apoptose, estresse oxidativo e clearance de DAMPs e PAMPs [150]–[152], [311].

Com base nesses dados da literatura, consideramos que esses receptores solúveis poderiam estar alterados na COVID-19. Assim, os quantificamos no plasma e no TA de todos os pacientes da nossa coorte E em amostras de um grupo de pacientes que evoluíram para COVID-19 crítica (amostras de segmento)<sup>75</sup>. Nossos resultados mostraram que as concentrações de sCD14 e sCD36, nas diferentes amostras de sangue e de TA, e naquelas coletadas de pacientes na entrada hospitalar e novamente após evoluírem para críticos (amostras de segmento), os quais foram segregados segundo o desfecho da COVID-19 crítica, foram inversamente proporcionais entre si (**CONSORT**). Ainda, nossos resultados mostraram que sCD14 e ACh apresentam concentrações diretamente proporcionais em ambos os ambientes, mas entre sCD36 e ACh essa relação é inversamente proporcional (**Figura 11 e Figura 16**) Interessante, nossos dados demonstrando que aqueles que vão à óbito, tiveram aumento de sCD14, que mostrou-se ser diretamente proporcional ao aumento de ACh, e ao contrário, sCD36 diminuiu nesses mesmos pacientes (**Figura 16**). Além disso, as análises de *Spearman* (**Figura 17**) de amostras do sangue mostrou que fortes correlações positivas ocorrem entre sCD14, score clínico do paciente, AA, 5-HETE e ACh. Por outro lado, sCD36 mostrou correlações negativas com score clínico do paciente, AA, 5-HETE, ACh e sCD14.

---

<sup>75</sup> Cf.: Coorte; p.: 78 - CONSORT

## CONCLUSÕES

“Cuidemos do nosso coração porque é de lá que sai o que é bom e ruim, o que constrói e destrói. Não deixe que ninguém tire a sua esperança, e lembremos sempre que de nossas bocas saem aquilo que nosso coração está cheio. Que nosso coração seja cheio de amor.”

(Jorge Mario Bergoglio, FRANCISCVS PONT MAXIMVS)

Em conjunto nossos dados sugerem que CD14 e CD36 participam/regulam importantes funções celulares durante a infecção pelo SARS-CoV-2, como a liberação de mediadores lipídicos, e assim impactando indiretamente a liberação de ACh, que é um neurotransmissor fundamental para as funções neurais, cardíacas, pulmonares e inflamatórias. No entanto, somente estudos futuros empregando inibidores, antagonistas, modelos *in vivo* e *in vitro*, poderão determinar as funções desses receptores e o impacto que têm na COVID-19. Entretanto, podemos sugerir que a quantificação de sCD14, sCD36 e ACh no sangue circulante, poderá contribuir para avaliação da evolução da gravidade de pacientes hospitalizados, e ainda que essa tríade (sCD14 e ACh aumentados e sCD36 diminuídos ao longo da internação) pode servir como biomarcadores de gravidade.

No final deste trabalho, e da escrita desta edição da dissertação, em 27 de outubro de 2022, o Brasil apresentou 34.849.068 contaminados (conhecidos, sem contar subnotificações), e 687.690 mortos<sup>76</sup>.

---

<sup>76</sup> Segundo o Repositório de dados COVID-19 do Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas (CSSE) da Universidade Johns Hopkins e o Consórcio de veículos de imprensa a partir de dados das secretarias estaduais de Saúde

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

“Mesmo se alguém já tenha ouvido uma conversa caluniosa ou maldosa sobre alguém, é proibido acreditar. Pelo contrário, a pessoa deve sempre julgar o próximo de maneira favorável.”

(Talmud, Pessachim 118<sup>a</sup>: Rashbam ibid. Hamekabel)

- [1] N. S. Zhong *et al.*, “Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People’s Republic of China, in February, 2003”, *The Lancet*, vol. 362, n° 9393, p. 1353–1358, out. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)14630-2.
- [2] N. Lee *et al.*, “A Major Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome in Hong Kong”, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa030685>, vol. 348, n° 20, p. 1986–1994, maio 2003, doi: 10.1056/NEJMoa030685.
- [3] Y. Guan *et al.*, “Molecular epidemiology of the novel coronavirus that causes severe acute respiratory syndrome”, *The Lancet*, vol. 363, n° 9403, p. 99–104, jan. 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(03)15259-2.
- [4] J. S. M. Peiris *et al.*, “Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome”, *Lancet*, vol. 361, n° 9366, p. 1319–1325, abr. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)13077-2.
- [5] T. G. Ksiazek *et al.*, “A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome”, *N Engl J Med*, vol. 348, n° 20, p. 1953–1966, maio 2003, doi: 10.1056/NEJMoa030781.
- [6] C. Drosten *et al.*, “Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome”, *N Engl J Med*, vol. 348, n° 20, p. 1967–1976, maio 2003, doi: 10.1056/NEJMoa030747.
- [7] WHO, “Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003”, jul. 24, 2015. <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003> (acessado jun. 30, 2022).
- [8] M. Wang *et al.*, “SARS-CoV infection in a restaurant from palm civet”, *Emerg Infect Dis*, vol. 11, n° 12, p. 1860–1865, 2005, doi: 10.3201/EID1112.041293.
- [9] X. Y. Ge *et al.*, “Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor”, *Nature*, vol. 503, n° 7477, p. 535–538, 2013, doi: 10.1038/NATURE12711.
- [10] V. D. Menachery *et al.*, “A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence”, *Nat Med*, vol. 21, n° 12, p. 1508–1513, dez. 2015, doi: 10.1038/NM.3985.
- [11] J. Wise, “Patient with new strain of coronavirus is treated in intensive care at London hospital”, *BMJ*, vol. 345, n° sep24 2, p. e6455–e6455, set. 2012, doi: 10.1136/bmj.e6455.
- [12] J. Wise, “Patient with new strain of coronavirus is treated in intensive care at London hospital”, *BMJ*, vol. 345, 2012, doi: 10.1136/BMJ.E6455.
- [13] Korea Centers for Disease Control and Prevention, “Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Outbreak in the Republic of Korea, 2015”,

- Osong Public Health Res Perspect*, vol. 6, nº 4, p. 269–278, ago. 2015, doi: 10.1016/j.phrp.2015.08.006.
- [14] WHO, “Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)”, jan. 19, 2019. [https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers#tab=tab_1) (acessado jun. 30, 2022).
- [15] I. Lobanova, “History of SARS-CoV-2”, *Coronavirus Disease*, p. 13–20, jan. 2022, doi: 10.1016/B978-0-12-824409-8.00007-2.
- [16] WHO, “Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report - 11”, 2020. doi: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4).
- [17] WHO, “WHO Director-General’s remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020”, 2020.
- [18] WHO, “WHO Director-General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020”, 2020.
- [19] WHO, “Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 78”, vol. 2019, nº April, 2020.
- [20] WHO, “Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 78”, vol. 2019, nº April, 2020.
- [21] Brasil Ministerio da saúde, “PORTARIA Nº 188, DE 3 DE FEVEREIRO DE 2020”, 2020.
- [22] Brasil, “LEI Nº 13.979, DE 6 DE FEVEREIRO DE 2020. Dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus responsável pelo surto de 2019.”, 2020.
- [23] UNA-SUS, “Coronavírus: Brasil confirma primeiro caso da doença”, 2020.
- [24] M. B. Neiva *et al.*, “Major Article Brazil : the emerging epicenter of COVID-19 pandemic”, p. 1–8, 2020.
- [25] Brasil, “NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS ORIENTAÇÕES PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19.”, 2020.
- [26] Ministério da Saúde, “FUNDAMENTAÇÃO E DECISÃO ACERCA DAS DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA COVID-19 (HOSPITALAR E AMBULATORIAL)”, *NOTA TÉCNICA Nº 2/2022-SCTIE/MS*, jan. 20, 2022. [http://conitec.gov.br/images/Audiencias\\_Publicas/Nota\\_tecnica\\_n2\\_2022\\_SCTIE-MS.pdf](http://conitec.gov.br/images/Audiencias_Publicas/Nota_tecnica_n2_2022_SCTIE-MS.pdf) (acessado jun. 30, 2022).
- [27] R. Castro, “Observatório Covid-19 aponta maior colapso sanitário e hospitalar da história do Brasil”, *Fundação Fiocruz de Notícias*, mar. 2021.

- [28] Fiocruz, “Leitos de UTI para Covid-19”, *Boletim Observatório Covid-19*, p. 3–5, mar. 2021.
- [29] Fiocruz, “Leitos de UTI para Covid-19”, *Boletim Observatório Covid-19*, p. 3–5, mar. 2021.
- [30] I. Butantan, “Projeto S: imunização em Serrana faz casos de Covid-19 despencarem 80% e mortes, 95%”, *Instituto Butantan*, mar. 2021.
- [31] S. Moutinho, “Brazilian town experiment shows mass vaccination can wipe out COVID-19”, *Science (1979)*, jun. 2021, doi: 10.1126/science.abj7815.
- [32] I. Butantan, “Projeto S: imunização em Serrana faz casos de Covid-19 despencarem 80% e mortes, 95%”, *Instituto Butantan*, mar. 2021.
- [33] H. Ritchie, ““Coronavirus Pandemic (COVID-19)””, *Our World in Data*, 2022.
- [34] Brasil, “Painel coronavírus”, *Ministério da Saúde, CORONAVIRUS BRASIL*, 2022.
- [35] A. E. Gorbalenya *et al.*, “The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2”, *Nature Microbiology* 2020 5:4, vol. 5, nº 4, p. 536–544, mar. 2020, doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
- [36] R. Lu *et al.*, “Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding”, *The Lancet*, vol. 395, nº 10224, p. 565–574, fev. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [37] P. Zhou *et al.*, “A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin”, *Nature* 2020 579:7798, vol. 579, nº 7798, p. 270–273, fev. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [38] A. G. Harrison, T. Lin, e P. Wang, “Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis”, *Trends Immunol.*, vol. 41, nº 12, p. 1100–1115, dez. 2020, doi: 10.1016/J.IT.2020.10.004.
- [39] S. Perlman e J. Netland, “Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis”, *Nature Reviews Microbiology* 2009 7:6, vol. 7, nº 6, p. 439–450, maio 2009, doi: 10.1038/nrmicro2147.
- [40] F. Wu *et al.*, “A new coronavirus associated with human respiratory disease in China”, *Nature* 2020 579:7798, vol. 579, nº 7798, p. 265–269, fev. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.
- [41] P. M. D. Ryan e N. Caplice, “COVID-19 and relative angiotensin-converting enzyme 2 deficiency: role in disease severity and therapeutic response”, *Open Heart*, vol. 7, nº 1, jun. 2020, doi: 10.1136/OPENHRT-2020-001302.

- [42] E. Hartenian, D. Nandakumar, A. Lari, M. Ly, J. M. Tucker, e B. A. Glaunsinger, “The molecular virology of coronaviruses”, *J Biol Chem*, vol. 295, n° 37, p. 12910–12934, set. 2020, doi: 10.1074/JBC.REV120.013930.
- [43] H. P. Jia *et al.*, “ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia”, *J Virol*, vol. 79, n° 23, p. 14614, dez. 2005, doi: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005.
- [44] K. Kuba *et al.*, “A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury”, *Nature Medicine* 2005 11:8, vol. 11, n° 8, p. 875–879, jul. 2005, doi: 10.1038/nm1267.
- [45] I. Hamming, W. Timens, M. Bulthuis, A. T. Lely, G. J. Navis, e H. Van Goor, “Rapid Communication Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis”, *Journal of Pathology J Pathol*, vol. 203, p. 631–637, 2004, doi: 10.1002/path.1570.
- [46] C. G. K. Ziegler *et al.*, “SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues”, *Cell*, vol. 181, n° 5, p. 1016-1035.e19, maio 2020, doi: 10.1016/J.CELL.2020.04.035.
- [47] K. Sun, L. Gu, L. Ma, e Y. Duan, “Atlas of ACE2 gene expression reveals novel insights into transmission of SARS-CoV-2”, *Heliyon*, vol. 7, n° 1, p. e05850, jan. 2021, doi: 10.1016/J.HELİYON.2020.E05850.
- [48] A. Shulla, T. Heald-Sargent, G. Subramanya, J. Zhao, S. Perlman, e T. Gallagher, “A Transmembrane Serine Protease Is Linked to the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Receptor and Activates Virus Entry”, *J Virol*, vol. 85, n° 2, p. 873, jan. 2011, doi: 10.1128/JVI.02062-10.
- [49] A. S. Luring e E. B. Hodcroft, “Genetic Variants of SARS-CoV-2—What Do They Mean?”, *JAMA*, vol. 325, n° 6, p. 529–531, fev. 2021, doi: 10.1001/JAMA.2020.27124.
- [50] M. R. Denison, R. L. Graham, E. F. Donaldson, L. D. Eckerle, e R. S. Baric, “Coronaviruses”, *RNA Biol*, vol. 8, n° 2, p. 270–279, mar. 2011, doi: 10.4161/rna.8.2.15013.
- [51] E. K. Karlsson, D. P. Kwiatkowski, e P. C. Sabeti, “Natural selection and infectious disease in human populations”, *Nat Rev Genet*, vol. 15, n° 6, p. 379–393, abr. 2014, doi: 10.1038/nrg3734.
- [52] P. Mistry *et al.*, “SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity”, *Front Immunol*, vol. 12, p. 5400, jan. 2022, doi: 10.3389/FIMMU.2021.809244/BIBTEX.

- [53] X. Li *et al.*, “Emergence of SARS-CoV-2 through recombination and strong purifying selection”, *Sci Adv*, vol. 6, n° 27, jul. 2020, doi: 10.1126/SCIADV.ABB9153/SUPPL\_FILE/ABB9153\_SM.PDF.
- [54] A. Ignatieva, J. Hein, e P. A. Jenkins, “Ongoing Recombination in SARS-CoV-2 Revealed through Genealogical Reconstruction”, *Mol Biol Evol*, vol. 39, n° 2, fev. 2022, doi: 10.1093/MOLBEV/MSAC028.
- [55] B. Jackson *et al.*, “Generation and transmission of interlineage recombinants in the SARS-CoV-2 pandemic”, *Cell*, vol. 184, n° 20, p. 5179-5188.e8, set. 2021, doi: 10.1016/J.CELL.2021.08.014.
- [56] E. Volz *et al.*, “Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England”, *Nature 2021 593:7858*, vol. 593, n° 7858, p. 266–269, mar. 2021, doi: 10.1038/s41586-021-03470-x.
- [57] H. Tegally *et al.*, “Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa”, *Nature 2021 592:7854*, vol. 592, n° 7854, p. 438–443, mar. 2021, doi: 10.1038/s41586-021-03402-9.
- [58] T. Fujino *et al.*, “Novel SARS-CoV-2 Variant in Travelers from Brazil to Japan - Volume 27, Number 4—April 2021 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC”, *Emerg Infect Dis*, vol. 27, n° 4, p. 1243–1245, abr. 2021, doi: 10.3201/EID2704.210138.
- [59] N. R. Faria *et al.*, “Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil”, *Science (1979)*, vol. 372, n° 6544, maio 2021, doi: 10.1126/SCIENCE.ABH2644/SUPPL\_FILE/ABH2644\_FARIA\_REPRODUCIBILITY-CHECKLIST.PDF.
- [60] P. Mlcochova *et al.*, “SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication, sensitivity to neutralising antibodies and vaccine breakthrough”, *bioRxiv*, p. 2021.05.08.443253, ago. 2021, doi: 10.1101/2021.05.08.443253.
- [61] S. Cherian *et al.*, “SARS-CoV-2 Spike Mutations, L452R, T478K, E484Q and P681R, in the Second Wave of COVID-19 in Maharashtra, India”, *Microorganisms 2021, Vol. 9, Page 1542*, vol. 9, n° 7, p. 1542, jul. 2021, doi: 10.3390/MICROORGANISMS9071542.
- [62] C. M. Brown *et al.*, “Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings — Barnstable County, Massachusetts, July 2021”, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 70, n° 31, p. 1059–1062, ago. 2021, doi: 10.15585/MMWR.MM7031E2.
- [63] WHO, “Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern”, 2021. [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern) (acessado jul. 01, 2022).
- [64] T. Burki, “Understanding variants of SARS-CoV-2”, *The Lancet*, vol. 397, n° 10273, p. 462, fev. 2021, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00298-1.

- [65] W. Guan *et al.*, “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China”, *New England Journal of Medicine*, vol. 382, n° 18, p. 1708–1720, abr. 2020, doi: 10.1056/NEJM0A2002032.
- [66] R. J. Mason e J. Health, “Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective”, *European Respiratory Journal*, vol. 55, n° 4, abr. 2020, doi: 10.1183/13993003.00607-2020.
- [67] Z. Wu e J. M. McGoogan, “Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention”, *JAMA*, vol. 323, n° 13, p. 1239–1242, abr. 2020, doi: 10.1001/JAMA.2020.2648.
- [68] A. Hosseini *et al.*, “Innate and adaptive immune responses against coronavirus”, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 132, p. 110859, dez. 2020, doi: 10.1016/J.BIOPHA.2020.110859.
- [69] N. Routley, “Visualizing What COVID-19 Does to Your Body”, *Visual Capitalist Healthcare*, 2020. <https://www.visualcapitalist.com/visualizing-what-covid-19-does-to-your-body/> (acessado nov. 27, 2022).
- [70] R. J. Mason e J. Health, “Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective”, *European Respiratory Journal*, vol. 55, n° 4, abr. 2020, doi: 10.1183/13993003.00607-2020.
- [71] J. F. C. Cordeiro *et al.*, “The Severity of COVID-19 Affects the Plasma Soluble Levels of the Immune Checkpoint HLA-G Molecule”, *International Journal of Molecular Sciences 2022, Vol. 23, Page 9736*, vol. 23, n° 17, p. 9736, ago. 2022, doi: 10.3390/IJMS23179736.
- [72] P. v. da Silva-Neto *et al.*, “sTREM-1 Predicts Disease Severity and Mortality in COVID-19 Patients: Involvement of Peripheral Blood Leukocytes and MMP-8 Activity”, *Viruses 2021, Vol. 13, Page 2521*, vol. 13, n° 12, p. 2521, dez. 2021, doi: 10.3390/V13122521.
- [73] M. Duarte-Silva *et al.*, “Reciprocally Divergent Levels of Testosterone and Dihydrotestosterone Accompany Patterns of Androgen Receptor Pathway Signaling to Dictate COVID-19 Outcomes in Men”, *SSRN Electronic Journal*, mar. 2022, doi: 10.2139/SSRN.4063798.
- [74] P. v. da Silva-Neto *et al.*, “Matrix Metalloproteinases on Severe COVID-19 Lung Disease Pathogenesis: Cooperative Actions of MMP-8/MMP-2 Axis on Immune Response through HLA-G Shedding and Oxidative Stress”, *Biomolecules 2022, Vol. 12, Page 604*, vol. 12, n° 5, p. 604, abr. 2022, doi: 10.3390/BIOM12050604.
- [75] R. J. Mason, “Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective”, *European Respiratory Journal*, vol. 55, n° 4, abr. 2020, doi: 10.1183/13993003.00607-2020.

- [76] Z. Qian *et al.*, “Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus”, *Am J Respir Cell Mol Biol*, vol. 48, n° 6, p. 742–748, jun. 2013, doi: 10.1165/RCMB.2012-0339OC.
- [77] A. Hosseini *et al.*, “Innate and adaptive immune responses against coronavirus”, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 132, p. 110859, dez. 2020, doi: 10.1016/J.BIOPHA.2020.110859.
- [78] S. P. Singh, M. Pritam, B. Pandey, e T. P. Yadav, “Microstructure, pathophysiology, and potential therapeutics of COVID-19: A comprehensive review”, *Journal of Medical Virology*, vol. 93, n° 1. John Wiley and Sons Inc, p. 275–299, jan. 01, 2021. doi: 10.1002/jmv.26254.
- [79] M. P *et al.*, “Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis”, *BMJ Evid Based Med*, vol. 26, n° 3, p. 107–108, jun. 2021, doi: 10.1136/BMJEBM-2020-111536.
- [80] F. A. Lagunas-Rangel, “Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis”, *J Med Virol*, vol. 92, n° 10, p. 1733–1734, out. 2020, doi: 10.1002/JMV.25819.
- [81] C. Qin *et al.*, “Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China”, *Clinical Infectious Diseases*, vol. 71, n° 15, p. 762–768, ago. 2020, doi: 10.1093/CID/CIAA248.
- [82] C. Huang *et al.*, “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China”, *The Lancet*, vol. 395, n° 10223, p. 497–506, fev. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [83] K. J. Ishii, S. Koyama, A. Nakagawa, C. Coban, e S. Akira, “Host Innate Immune Receptors and Beyond: Making Sense of Microbial Infections”, *Cell Host Microbe*, vol. 3, n° 6, p. 352–363, jun. 2008, doi: 10.1016/j.chom.2008.05.003.
- [84] S. Tartey e O. Takeuchi, “Pathogen recognition and Toll-like receptor targeted therapeutics in innate immune cells”, *Int Rev Immunol*, vol. 36, n° 2, p. 57–73, mar. 2017, doi: 10.1080/08830185.2016.1261318.
- [85] N. C. Rogers *et al.*, “Syk-dependent cytokine induction by dectin-1 reveals a novel pattern recognition pathway for C type lectins”, *Immunity*, vol. 22, n° 4, p. 507–517, 2005, doi: 10.1016/j.immuni.2005.03.004.
- [86] S. F. Dosch, S. D. Mahajan, e A. R. Collins, “SARS coronavirus spike protein-induced innate immune response occurs via activation of the NF- $\kappa$ B pathway in human monocyte macrophages in vitro”, *Virus Res*, vol. 142, n° 1–2, p. 19–27, jun. 2009, doi: 10.1016/j.virusres.2009.01.005.
- [87] M. Carty, C. Guy, e A. G. Bowie, “Detection of Viral Infections by Innate Immunity”, *Biochem Pharmacol*, vol. 183, jan. 2021, doi: 10.1016/j.bcp.2020.114316.

- [88] C. Shi e E. G. Pamer, “Monocyte recruitment during infection and inflammation”, *Nature Reviews Immunology* 2011 11:11, vol. 11, n° 11, p. 762–774, out. 2011, doi: 10.1038/nri3070.
- [89] M. Kwissa *et al.*, “Dengue virus infection induces expansion of a CD14+CD16+ monocyte population that stimulates plasmablast differentiation”, *Cell Host Microbe*, vol. 16, n° 1, p. 115–127, jul. 2014, doi: 10.1016/j.chom.2014.06.001.
- [90] A. Lüdtke *et al.*, “Ebola Virus Disease Is Characterized by Poor Activation and Reduced Levels of Circulating CD16+ Monocytes”, *Journal of Infectious Diseases*, vol. 214, p. S275–S280, out. 2016, doi: 10.1093/INFDIS/JIW260.
- [91] S. S. Wong *et al.*, “Activated CD4+ T cells and CD14hiCD16+ monocytes correlate with antibody response following influenza virus infection in humans”, *Cell Rep Med*, vol. 2, n° 4, p. 100237, abr. 2021, doi: 10.1016/J.XCRM.2021.100237.
- [92] J. Cros *et al.*, “Human CD14dim Monocytes Patrol and Sense Nucleic Acids and Viruses via TLR7 and TLR8 Receptors”, *Immunity*, vol. 33, n° 3, p. 375–386, set. 2010, doi: 10.1016/j.immuni.2010.08.012.
- [93] D. Michlmayr, P. Andrade, K. Gonzalez, A. Balmaseda, e E. Harris, “CD14+CD16+ monocytes are the main target of Zika virus infection in peripheral blood mononuclear cells in a paediatric study in Nicaragua”, *Nat Microbiol*, vol. 2, n° 11, p. 1462–1470, nov. 2017, doi: 10.1038/S41564-017-0035-0.
- [94] F. Liang *et al.*, “Efficient Targeting and Activation of Antigen-Presenting Cells In Vivo after Modified mRNA Vaccine Administration in Rhesus Macaques”, *Molecular Therapy*, vol. 25, n° 12, p. 2635–2647, dez. 2017, doi: 10.1016/j.ymthe.2017.08.006.
- [95] H. C *et al.*, “Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China”, *Lancet*, vol. 395, n° 10223, p. 497–506, fev. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [96] A. S. Archambault *et al.*, “High levels of eicosanoids and docosanoids in the lungs of intubated COVID-19 patients”, *The FASEB Journal*, vol. 35, n° 6, p. e21666, jun. 2021, doi: 10.1096/FJ.202100540R.
- [97] J. Esser-Von Bieren, “Immune-regulation and -functions of eicosanoid lipid mediators”, *Biol Chem*, vol. 398, n° 11, p. 1177–1191, nov. 2017, doi: 10.1515/HSZ-2017-0146/ASSET/GRAPHIC/J\_HSZ-2017-0146\_FIG\_003.JPG.
- [98] M. B. Reis *et al.*, “Interleukin-1 receptor-induced PGE2 production controls acetylcholine-mediated cardiac dysfunction and mortality during scorpion envenomation”, *Nat Commun*, 2020, doi: 10.1038/s41467-020-19232-8.

- [99] Malena M. Perez *et al.*, “Acetylcholine, Fatty Acids, and Lipid Mediators Are Linked to COVID-19 Severity”, *The Journal of Immunology*, 2022, doi: 10.4049/jimmunol.2200079.
- [100] K. F. Zoccal *et al.*, “TLR2, TLR4 and CD14 Recognize Venom-Associated Molecular Patterns from *Tityus serrulatus* to Induce Macrophage-Derived Inflammatory Mediators”, *PLoS One*, vol. 9, nº 2, p. e88174, fev. 2014, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0088174.
- [101] K. F. Zoccal *et al.*, “CD36 shunts eicosanoid metabolism to repress CD14 Licensed interleukin-1 $\beta$  release and inflammation”, *Front Immunol*, vol. 9, nº APR, p. 890, abr. 2018, doi: 10.3389/FIMMU.2018.00890/BIBTEX.
- [102] S. D. Wright, R. A. Ramos, P. S. Tobias, R. J. Ulevitch, e J. C. Mathison, “CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein”, *Science (1979)*, vol. 249, nº 4975, p. 1431–1433, 1990, doi: 10.1126/SCIENCE.1698311.
- [103] R. Ostuni, I. Zanoni, e F. Granucci, “Deciphering the complexity of Toll-like receptor signaling”, *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 67, nº 24, p. 4109–4134, dez. 2010, doi: 10.1007/S00018-010-0464-X.
- [104] Z. Wu, Z. Zhang, Z. Lei, e P. Lei, “CD14: Biology and role in the pathogenesis of disease”, *Cytokine Growth Factor Rev*, vol. 48, p. 24–31, ago. 2019, doi: 10.1016/J.CYTOGFR.2019.06.003.
- [105] S. D. Wright, R. A. Ramos, P. S. Tobias, R. J. Ulevitch, e J. C. Mathison, “CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein”, *Science (1979)*, vol. 249, nº 4975, p. 1431–1433, 1990, doi: 10.1126/SCIENCE.1698311.
- [106] B. Yu, E. Hailman, e S. D. Wright, “Lipopolysaccharide binding protein and soluble Cd14 catalyze exchange of phospholipids”, *Journal of Clinical Investigation*, vol. 99, nº 2, p. 315–324, jan. 1997, doi: 10.1172/JCI119160.
- [107] Y. Tan e J. C. Kagan, “A cross-disciplinary perspective on the innate immune responses to bacterial lipopolysaccharide”, *Mol Cell*, vol. 54, nº 2, p. 212–223, abr. 2014, doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.012.
- [108] M. Seiffert, A. Schulz, S. Ohl, H. Döhner, S. Stilgenbauer, e P. Lichter, “Soluble CD14 is a novel monocyte-derived survival factor for chronic lymphocytic leukemia cells, which is induced by CLL cells in vitro and present at abnormally high levels in vivo”, *Blood*, vol. 116, nº 20, p. 4223–4230, nov. 2010, doi: 10.1182/BLOOD-2010-05-284505.
- [109] H.-K. Lee, S. Dunzendorfer, K. Soldau, e P. S. Tobias, “Double-Stranded RNA-Mediated TLR3 Activation Is Enhanced by CD14”, *Immunity*, vol. 24, nº 2, p. 153–163, fev. 2006, doi: 10.1016/j.immuni.2005.12.012.

- [110] C. L. Baumann *et al.*, “CD14 is a coreceptor of toll-like receptors 7 and 9”, *Journal of Experimental Medicine*, vol. 207, n° 12, p. 2689–2701, nov. 2010, doi: 10.1084/JEM.20101111.
- [111] C. Weber, C. Müller, A. Podszuweit, C. Montino, J. Vollmer, e A. Forsbach, “Toll-like receptor (TLR) 3 immune modulation by unformulated small interfering RNA or DNA and the role of CD14 (in TLR-mediated effects)”, *Immunology*, vol. 136, n° 1, p. 64–77, maio 2012, doi: 10.1111/J.1365-2567.2012.03559.X.
- [112] N. Van Montfoort *et al.*, “Hepatitis B Virus Surface Antigen Activates Myeloid Dendritic Cells via a Soluble CD14-Dependent Mechanism”, *J Virol*, vol. 90, p. 6187–6199, 2016, doi: 10.1128/JVI.02903-15.
- [113] T. Compton *et al.*, “Human Cytomegalovirus Activates Inflammatory Cytokine Responses via CD14 and Toll-Like Receptor 2”, *J Virol*, vol. 77, n° 8, p. 4588–4596, 2003, doi: 10.1128/JVI.77.8.4588-4596.2003.
- [114] E. A. Kurt-Jones *et al.*, “Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus”, *Nature Immunology* 2000 1:5, vol. 1, n° 5, p. 398–401, 2000, doi: 10.1038/80833.
- [115] G. Schmitz e E. Orsó, “Sinalização de CD14 em balsas lipídicas: novos ligantes e co-receptores”, *Opinião atual em lipidologia*, 2002.
- [116] K. Clemetson, S. Pfueller, ... E. L.-B. et B., e undefined 1977, “Isolation of the membrane glycoproteins of human blood platelets by lectin affinity chromatography”, *Elsevier*, vol. 464, p. 493–508, 1977.
- [117] S. Shaw, “Characterization of human leukocyte differentiation antigens”, *Immunol Today*, vol. 8, n° 1, p. 1–3, 1987, doi: 10.1016/0167-5699(87)90816-4.
- [118] A. S. Asch, J. Barnwell, R. L. Silverstein, e R. L. Nachman, “Isolation of the thrombospondin membrane receptor”, *Journal of Clinical Investigation*, vol. 79, n° 4, p. 1054–1061, 1987, doi: 10.1172/JCI112918.
- [119] C. F. Ockenhouse, J. D. Chulay, e J. D. Chulay, “Plasmodium falciparum sequestration: Okm5 antigen (cd36) mediates cytoadherence of parasitized erythrocytes to a myelomonocytic cell line”, *Journal of Infectious Diseases*, vol. 157, n° 3, p. 584–587, 1988, doi: 10.1093/INFDIS/157.3.584.
- [120] G. Endemann, L. W. Stanton, K. S. Madden, C. M. Bryant, R. T. White, e A. A. Protter, “CD36 is a receptor for oxidized low density lipoprotein”, *Journal of Biological Chemistry*, vol. 268, n° 16, p. 11811–11816, 1993, doi: 10.1016/s0021-9258(19)50272-1.
- [121] N. A. Abumrad, M. R. El-Maghrabi, E. Z. Amri, E. Lopez, e P. A. Grimaldi, “Cloning of a rat adipocyte membrane protein implicated in binding or transport of long-chain fatty acids that is induced during preadipocyte differentiation. Homology with human CD36”, *Journal of Biological*

- Chemistry*, vol. 268, nº 24, p. 17665–17668, 1993, doi: 10.1016/s0021-9258(17)46753-6.
- [122] D. Neculai *et al.*, “Structure of LIMP-2 provides functional insights with implications for SR-BI and CD36”, *Nature*, vol. 504, nº 7478, p. 172–176, 2013, doi: 10.1038/NATURE12684.
- [123] P. Gruarin, R. F. Thorne, D. J. Dorahy, G. F. Burns, R. Sitia, e M. Alessio, “CD36 Is a Ditopic Glycoprotein with the N-Terminal Domain Implicated in Intracellular Transport”, *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 275, nº 2, p. 446–454, ago. 2000, doi: 10.1006/BBRC.2000.3333.
- [124] M. di Gioia e I. Zanoni, “Toll-like receptor co-receptors as master regulators of the immune response”, *Mol Immunol*, vol. 63, nº 2, p. 143–152, fev. 2015, doi: 10.1016/J.MOLIMM.2014.05.008.
- [125] M. Febbraio e R. L. Silverstein, “CD36: Implications in cardiovascular disease”, *Int J Biochem Cell Biol*, vol. 39, nº 11, p. 2012–2030, jan. 2007, doi: 10.1016/J.BIOCEL.2007.03.012.
- [126] T. J. Aitman *et al.*, “Identification of Cd36 (Fat) as an insulin-resistance gene causing defective fatty acid and glucose metabolism in hypertensive rats”, *Nat Genet*, vol. 21, nº 1, p. 76–83, jan. 1999, doi: 10.1038/5013.
- [127] L. S. Gutierrez, Z. Lopez-Dee, e K. Pidcock, “Thrombospondin-1: Multiple paths to inflammation”, *Mediators Inflamm*, vol. 2011, 2011, doi: 10.1155/2011/296069.
- [128] R. L. Silverstein e M. Febbraio, “CD36, a Scavenger Receptor Involved in Immunity, Metabolism, Angiogenesis, and Behavior”, *Sci Signal*, vol. 2, nº 72, p. re3, maio 2009, doi: 10.1126/SCISIGNAL.272RE3.
- [129] M. Febbraio, D. P. Hajjar, e R. L. Silverstein, “CD36: A class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism”, *Journal of Clinical Investigation*. 2001. doi: 10.1172/JCI14006.
- [130] S. J. Hoosdally, E. J. Andress, C. Wooding, C. A. Martin, e K. J. Linton, “The Human Scavenger Receptor CD36”, *Journal of Biological Chemistry*, vol. 284, nº 24, p. 16277–16288, jun. 2009, doi: 10.1074/jbc.m109.007849.
- [131] L. K. Erdman, G. Cosio, A. J. Helmers, D. C. Gowda, S. Grinstein, e K. C. Kain, “CD36 and TLR Interactions in Inflammation and Phagocytosis: Implications for Malaria”, *The Journal of Immunology*, vol. 183, nº 10, p. 6452–6459, nov. 2009, doi: 10.4049/JIMMUNOL.0901374.
- [132] T. Iba, H. Wada, e J. H. Levy, “Platelet Activation and Thrombosis in COVID-19”, *Semin Thromb Hemost*, vol. 49, nº 01, p. 055–061, fev. 2023, doi: 10.1055/s-0042-1749441.

- [133] C. Barale, E. Melchionda, A. Morotti, e I. Russo, “Prothrombotic Phenotype in COVID-19: Focus on Platelets”, *Int J Mol Sci*, vol. 22, nº 24, dez. 2021, doi: 10.3390/IJMS222413638.
- [134] M. J. McConnell *et al.*, “Liver injury in COVID-19 and IL-6 trans-signaling-induced endotheliopathy”, *J Hepatol*, vol. 75, nº 3, p. 647–658, set. 2021, doi: 10.1016/J.JHEP.2021.04.050.
- [135] R. Cacciola, E. Gentilini Cacciola, V. Vecchio, e E. Cacciola, “Cellular and molecular mechanisms in COVID-19 coagulopathy: role of inflammation and endotheliopathy”, *J Thromb Thrombolysis*, vol. 53, nº 2, p. 282–290, fev. 2022, doi: 10.1007/S11239-021-02583-4.
- [136] M. J. Jimenez-Dalmaroni *et al.*, “Soluble CD36 Ectodomain Binds Negatively Charged Diacylglycerol Ligands and Acts as a Co-Receptor for TLR2”, *PLoS One*, vol. 4, nº 10, p. e7411, out. 2009, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0007411.
- [137] K. Hoebe *et al.*, “CD36 is a sensor of diacylglycerides”, *Nature* 2004 433:7025, vol. 433, nº 7025, p. 523–527, fev. 2005, doi: 10.1038/nature03253.
- [138] J. Canton, D. Neculai, e S. Grinstein, “Scavenger receptors in homeostasis and immunity”, *Nature Reviews Immunology* 2013 13:9, vol. 13, nº 9, p. 621–634, ago. 2013, doi: 10.1038/nri3515.
- [139] M. E. Bamberger, M. E. Harris, D. R. McDonald, J. Husemann, e G. E. Landreth, “A Cell Surface Receptor Complex for Fibrillar  $\beta$ -Amyloid Mediates Microglial Activation”, *Journal of Neuroscience*, vol. 23, nº 7, p. 2665–2674, abr. 2003, doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-07-02665.2003.
- [140] T. Abe *et al.*, “Key role of CD36 in toll-like receptor 2 signaling in cerebral ischemia”, *Stroke*, vol. 41, nº 5, p. 898–904, maio 2010, doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572552.
- [141] C. R. Stewart *et al.*, “CD36 ligands promote sterile inflammation through assembly of a Toll-like receptor 4 and 6 heterodimer”, *Nature Immunology* 2009 11:2, vol. 11, nº 2, p. 155–161, dez. 2009, doi: 10.1038/ni.1836.
- [142] B. Wilkinson, J. Koenigsknecht-Talboo, C. Grommes, C. Y. D. Lee, e G. Landreth, “Fibrillar  $\beta$ -amyloid-stimulated intracellular signaling cascades require Vav for induction of respiratory burst and phagocytosis in monocytes and microglia”, *Journal of Biological Chemistry*, vol. 281, nº 30, p. 20842–20850, jul. 2006, doi: 10.1074/JBC.M600627200.
- [143] C. Behl, “Oxidative stress in Alzheimer’s disease: implications for prevention and therapy.”, *Subcell Biochem*, vol. 38, p. 65–78, 2005, doi: 10.1007/0-387-23226-5\_3.
- [144] R. B. Banati, J. Gehrman, P. Schubert, e G. W. Kreutzberg, “Cytotoxicity of microglia”, *Glia*, vol. 7, nº 1, p. 111–118, 1993, doi: 10.1002/glia.440070117.

- [145] V. Wilke *et al.*, “Delirium in hospitalized COVID-19 patients: Predictors and implications for patient outcome”, *PLoS One*, vol. 17, n° 12, p. e0278214, 2022, doi: 10.1371/journal.pone.0278214.
- [146] S. A. Atyabi, E. Afshari, e N. Shakarami, “Three-dimensional multiphase modeling of the performance of an open-cathode PEM fuel cell with additional cooling channels”, *Energy*, vol. 263, p. 125507, jan. 2023, doi: 10.1016/j.energy.2022.125507.
- [147] M. Tobita, S.-P. Fanchiang, A. Saldivar, S. Taylor, e B. Jordan, “Complex Hallucinations in Hospitalized Rehabilitation Patients With COVID-19”, *Arch Rehabil Res Clin Transl*, vol. 4, n° 4, p. 100234, dez. 2022, doi: 10.1016/j.arrct.2022.100234.
- [148] S. A. Atyabi, E. Afshari, e N. Shakarami, “Three-dimensional multiphase modeling of the performance of an open-cathode PEM fuel cell with additional cooling channels”, *Energy*, vol. 263, n° 2, p. 125507, jan. 2023, doi: 10.1016/j.energy.2022.125507.
- [149] G. Gamberini, F. G. Masuccio, M. Cerrato, M. Strazzacappa, D. Ferraro, e C. Solaro, “Previously independent patients with mild-symptomatic COVID-19 are at high risk of developing cognitive impairment but not depression or anxiety.”, *J Affect Disord*, vol. 324, n° November 2021, p. 645–651, 2023, doi: 10.1016/j.jad.2022.12.100.
- [150] L. Zhao, Z. Varghese, J. F. Moorhead, Y. Chen, e X. Z. Ruan, “CD36 and lipid metabolism in the evolution of atherosclerosis”, *Br Med Bull*, vol. 126, n° 1, p. 101–112, jun. 2018, doi: 10.1093/BMB/LDY006.
- [151] X. Yang *et al.*, “CD36 in chronic kidney disease: novel insights and therapeutic opportunities”, *Nature Reviews Nephrology 2017 13:12*, vol. 13, n° 12, p. 769–781, set. 2017, doi: 10.1038/nrneph.2017.126.
- [152] L. Garcia-Bonilla, L. Park, e C. Iadecola, “Commentary on Myers et al.: Growing role of the innate immunity receptor CD36 in central nervous system diseases”, *Exp Neurol*, vol. 261, p. 633–637, nov. 2014, doi: 10.1016/J.EXPNEUROL.2014.08.016.
- [153] F. Laugerette *et al.*, “CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions”, *Journal of Clinical Investigation*, vol. 115, n° 11, p. 3177–3184, nov. 2005, doi: 10.1172/JCI25299.
- [154] I. Niot e P. Besnard, “Appetite control by the tongue-gut axis and evaluation of the role of CD36/SR-B2”, *Biochimie*, vol. 136, p. 27–32, maio 2017, doi: 10.1016/j.biochi.2017.02.011.
- [155] V. Franekova *et al.*, “Marine omega-3 fatty acids prevent myocardial insulin resistance and metabolic remodeling as induced experimentally by high insulin exposure”, *Am J Physiol Cell Physiol*, vol. 308, n° 4, p. C297–C307, 2015, doi: 10.1152/AJPCCELL.00073.2014.

- [156] J. F. C. Glatz e J. J. F. P. Luiken, “Fatty acids in cell signaling: Historical perspective and future outlook”, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, vol. 92, p. 57–62, jan. 2015, doi: 10.1016/j.plefa.2014.02.007.
- [157] K. Bujold *et al.*, “EP 80317, a CD36 selective ligand, promotes reverse cholesterol transport in apolipoprotein E-deficient mice”, *Atherosclerosis*, vol. 229, n° 2, p. 408–414, ago. 2013, doi: 10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2013.05.031.
- [158] K. Bujold, D. Rhains, C. Jossart, M. Febbraio, S. Marleau, e H. Ong, “CD36-mediated cholesterol efflux is associated with PPAR $\gamma$  activation via a MAPK-dependent COX-2 pathway in macrophages”, *Cardiovasc Res*, vol. 83, n° 3, p. 457–464, ago. 2009, doi: 10.1093/CVR/CVP118.
- [159] K. F. Zoccal *et al.*, “TLR2, TLR4 and CD14 Recognize Venom-Associated Molecular Patterns from *Tityus serrulatus* to Induce Macrophage-Derived Inflammatory Mediators”, *PLoS One*, vol. 9, n° 2, p. e88174, fev. 2014, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0088174.
- [160] K. F. Zoccal *et al.*, “PPAR- $\gamma$  activation by *Tityus serrulatus* venom regulates lipid body formation and lipid mediator production”, *Toxicon*, vol. 93, p. 90–97, jan. 2015, doi: 10.1016/J.TOXICON.2014.11.226.
- [161] A. Bonen, J. J. F. P. Luiken, Y. Arumugam, J. F. C. Glatz, e N. N. Tandon, “Acute regulation of fatty acid uptake involves the cellular redistribution of fatty acid translocase”, *Journal of Biological Chemistry*, vol. 275, n° 19, p. 14501–14508, maio 2000, doi: 10.1074/jbc.275.19.14501.
- [162] J. J. F. P. Luiken *et al.*, “Insulin stimulates long-chain fatty acid utilization by rat cardiac myocytes through cellular redistribution of FAT/CD36”, *Diabetes*, vol. 51, n° 10, p. 3113–3119, out. 2002, doi: 10.2337/DIABETES.51.10.3113.
- [163] J. J. F. P. Luiken, D. Chanda, M. Nabben, D. Neumann, e J. F. C. Glatz, “Post-translational modifications of CD36 (SR-B2): Implications for regulation of myocellular fatty acid uptake”, *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, vol. 1862, n° 12, p. 2253–2258, dez. 2016, doi: 10.1016/j.bbadis.2016.09.004.
- [164] A. Georgiadi e S. Kersten, “Mechanisms of gene regulation by fatty acids”, *Advances in Nutrition*, vol. 3, n° 2, p. 127–134, mar. 2012, doi: 10.3945/AN.111.001602.
- [165] J. Elias-Oliveira *et al.*, “CD14 signaling mediates lung immunopathology and mice mortality induced by *Achromobacter xylosoxidans*”, *Inflammation Research*, vol. 71, n° 12, p. 1535–1546, out. 2022, doi: 10.1007/S00011-022-01641-8/FIGURES/5.
- [166] L. H. de Macedo, C. O. S. Souza, L. G. Gardinassi, e L. H. Faccioli, “CD14 regulates the metabolomic profiles of distinct macrophage subsets

- under steady and activated states”, *Immunobiology*, vol. 227, nº 2, p. 152191, mar. 2022, doi: 10.1016/J.IMBIO.2022.152191.
- [167] S. Karmakar e G. Lal, “Role of serotonin receptor signaling in cancer cells and anti-tumor immunity”, *Theranostics*, vol. 11, nº 11, p. 5296–5312, mar. 2021, doi: 10.7150/THNO.55986.
- [168] V. A. Pavlov e K. J. Tracey, “The vagus nerve and the inflammatory reflex - Linking immunity and metabolism”, *Nat Rev Endocrinol*, vol. 8, nº 12, p. 743–754, dez. 2012, doi: 10.1038/NRENDO.2012.189.
- [169] H. R. Berthoud e W. L. Neuhuber, “Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system”, *Auton Neurosci*, vol. 85, nº 1–3, p. 1–17, dez. 2000, doi: 10.1016/S1566-0702(00)00215-0.
- [170] N. Halder e G. Lal, “Cholinergic System and Its Therapeutic Importance in Inflammation and Autoimmunity”, *Front Immunol*, vol. 12, abr. 2021, doi: 10.3389/FIMMU.2021.660342.
- [171] I. Wessler e C. J. Kirkpatrick, “Cholinergic signaling controls immune functions and promotes homeostasis”, *International Immunopharmacology*. 2020. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106345.
- [172] K. Kawashima e T. Fujii, “Basic and Clinical Aspects of Non-neuronal Acetylcholine: Overview of Non-neuronal Cholinergic Systems and Their Biological Significance”, *J Pharmacol Sci*, vol. 106, nº 2, p. 167–173, 2008, doi: 10.1254/JPHS.FM0070073.
- [173] J. A. Dani e D. Bertrand, “Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system”, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, vol. 47, p. 699–729, 2007, doi: 10.1146/ANNUREV.PHARMTOX.47.120505.105214.
- [174] V. F. Prado, H. Janickova, M. A. Al-Onaizi, e M. A. M. Prado, “Cholinergic circuits in cognitive flexibility”, *Neuroscience*, vol. 345, p. 130–141, mar. 2017, doi: 10.1016/J.NEUROSCIENCE.2016.09.013.
- [175] L. M. Sanders e S. H. Zeisel, “Choline: Dietary requirements and role in brain development”, *Nutr Today*, vol. 42, nº 4, p. 181–186, jul. 2007, doi: 10.1097/01.NT.0000286155.55343.FA.
- [176] M. Papatriantafyllou, “Neuroimmunology: ChAT<sup>+</sup> B cells”, *Nat Rev Immunol*, vol. 13, nº 2, p. 70, fev. 2013, doi: 10.1038/NRI3396.
- [177] I. Wessler, C. J. Kirkpatrick, e K. Racké, “The cholinergic ‘pitfall’: Acetylcholine, a universal cell molecule in biological systems, including humans”, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, vol. 26, nº 3, p. 198–205, 1999, doi: 10.1046/J.1440-1681.1999.03016.X.
- [178] K. Kawashima e T. Fujii, “Extraneuronal cholinergic system in lymphocytes”, *Pharmacol Ther*, vol. 86, nº 1, p. 29–48, abr. 2000, doi: 10.1016/S0163-7258(99)00071-6.

- [179] M. Reale *et al.*, “Relation between pro-inflammatory cytokines and acetylcholine levels in relapsing-remitting multiple sclerosis patients”, *Int J Mol Sci*, vol. 13, n° 10, p. 12656–12664, 2012, doi: 10.3390/IJMS131012656.
- [180] S. Lombardo e U. Maskos, “Role of the nicotinic acetylcholine receptor in Alzheimer’s disease pathology and treatment”, *Neuropharmacology*, vol. 96, n° PB, p. 255–262, jun. 2015, doi: 10.1016/J.NEUROPHARM.2014.11.018.
- [181] J. P. Jia, R. Meng, Y. X. Sun, W. J. Sun, X. M. Ji, e L. F. Jia, “Cerebrospinal fluid tau, A $\beta$ 1-42 and inflammatory cytokines in patients with Alzheimer’s disease and vascular dementia”, *Neurosci Lett*, vol. 383, n° 1–2, p. 12–16, jul. 2005, doi: 10.1016/j.neulet.2005.03.051.
- [182] M. Profita *et al.*, “Increased levels of Th17 cells are associated with non-neuronal acetylcholine in COPD patients”, *Immunobiology*, vol. 219, n° 5, p. 392–401, 2014, doi: 10.1016/J.IMBIO.2014.01.004.
- [183] D. A. Apatzidou *et al.*, “Clinical associations between acetylcholine levels and cholinesterase activity in saliva and gingival crevicular fluid and periodontal diseases”, *J Clin Periodontol*, vol. 45, n° 10, p. 1173–1183, out. 2018, doi: 10.1111/JCPE.12989.
- [184] I. Wessler *et al.*, “Increased acetylcholine levels in skin biopsies of patients with atopic dermatitis”, *Life Sci*, vol. 72, n° 18–19, p. 2169–2172, mar. 2003, doi: 10.1016/S0024-3205(03)00079-1.
- [185] M. Yuan, B. Han, Y. Xia, Y. Liu, C. Wang, e C. Zhang, “Augmentation of peripheral lymphocyte-derived cholinergic activity in patients with acute ischemic stroke”, *BMC Neurol*, vol. 19, n° 1, out. 2019, doi: 10.1186/S12883-019-1481-5.
- [186] M. L. Sopori *et al.*, “Effect of nicotine on the immune system: Possible regulation of immune responses by central and peripheral mechanisms”, *Psychoneuroendocrinology*, vol. 23, n° 2, p. 189–204, fev. 1998, doi: 10.1016/S0306-4530(97)00076-0.
- [187] B. Lu *et al.*, “ $\alpha$ 7 nicotinic acetylcholine receptor signaling inhibits inflammasome activation by preventing mitochondrial DNA release”, *Molecular Medicine*, vol. 20, n° 1, p. 350–358, maio 2014, doi: 10.2119/MOLMED.2013.00117/FIGURES/6.
- [188] S. Nakane *et al.*, “Autoimmune autonomic ganglionopathy: an update on diagnosis and treatment”, <https://doi.org/10.1080/14737175.2018.1540304>, vol. 18, n° 12, p. 953–965, dez. 2018, doi: 10.1080/14737175.2018.1540304.
- [189] M. Yamakawa *et al.*, “Antibodies to the  $\alpha$ 3 subunit of the ganglionic-type nicotinic acetylcholine receptors in patients with autoimmune encephalitis”, *J Neuroimmunol*, vol. 349, p. 577399, dez. 2020, doi: 10.1016/J.JNEUROIM.2020.577399.

- [190] M. L. Paz e F. J. Barrantes, “Autoimmune Attack of the Neuromuscular Junction in Myasthenia Gravis: Nicotinic Acetylcholine Receptors and Other Targets”, *ACS Chem Neurosci*, vol. 10, n° 5, p. 2186–2194, maio 2019, doi: 10.1021/ACSCHEMNEURO.9B00041/ASSET/IMAGES/LARGE/CN-2019-00041N\_0002.JPEG.
- [191] E. Hagforsen, M. Edvinsson, K. Nordlind, e G. Michaëlsson, “Expression of nicotinic receptors in the skin of patients with palmoplantar pustulosis”, *British Journal of Dermatology*, vol. 146, n° 3, p. 383–391, mar. 2002, doi: 10.1046/J.1365-2133.2002.04640.X.
- [192] O. Abu Zeid, A. Abdel-Aziz, L. A. Rashed, e E. R. Said, “Role of the cutaneous extraneuronal cholinergic system in the pathogenesis of psoriasis: a case–control study”, *Clin Exp Dermatol*, vol. 45, n° 4, p. 432–437, jun. 2020, doi: 10.1111/CED.14124.
- [193] M. Westman, M. Engström, A. I. Catrina, e J. Lampa, “Cell Specific Synovial Expression of Nicotinic Alpha 7 Acetylcholine Receptor in Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis”, *Scand J Immunol*, vol. 70, n° 2, p. 136–140, ago. 2009, doi: 10.1111/J.1365-3083.2009.02266.X.
- [194] J. Chen, I. W. Y. Cheuk, V. Y. Shin, e A. Kwong, “Acetylcholine receptors: Key players in cancer development”, *Surg Oncol*, vol. 31, p. 46–53, dez. 2019, doi: 10.1016/J.SURONC.2019.09.003.
- [195] M. A. Shulepko, M. L. Bychkov, O. V. Shlepova, Z. O. Shenkarev, M. P. Kirpichnikov, e E. N. Lyukmanova, “Human secreted protein SLURP-1 abolishes nicotine-induced proliferation, PTEN down-regulation and  $\alpha 7$ -nAChR expression up-regulation in lung cancer cells”, *Int Immunopharmacol*, vol. 82, p. 106303, maio 2020, doi: 10.1016/J.INTIMP.2020.106303.
- [196] Z. Mikulski *et al.*, “Nicotinic receptors on rat alveolar macrophages dampen ATP-induced increase in cytosolic calcium concentration”, *Respir Res*, vol. 11, n° 1, p. 1–16, set. 2010, doi: 10.1186/1465-9921-11-133/FIGURES/9\_976.
- [197] H. Wang *et al.*, “Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  subunit is an essential regulator of inflammation”, *Nature*, 2003, doi: 10.1038/nature01339.
- [198] L. Tarnawski *et al.*, “Adenylyl cyclase 6 mediates inhibition of TNF in the inflammatory reflex”, *Front Immunol*, vol. 9, n° NOV, p. 2648, nov. 2018, doi: 10.3389/FIMMU.2018.02648/BIBTEX.
- [199] L. V. Borovikova *et al.*, “Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin”, *Nature 2000 405:6785*, vol. 405, n° 6785, p. 458–462, maio 2000, doi: 10.1038/35013070.
- [200] W. J. de Jonge *et al.*, “Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway”,

- Nature Immunology* 2005 6:8, vol. 6, nº 8, p. 844–851, jul. 2005, doi: 10.1038/ni1229.
- [201] Y. H. Yang *et al.*, “Acetylcholine Inhibits LPS-Induced MMP-9 Production and Cell Migration via the  $\alpha 7$  nAChR-JAK2/STAT3 Pathway in RAW264.7 Cells”, *Cellular Physiology and Biochemistry*, vol. 36, nº 5, p. 2025–2038, jul. 2015, doi: 10.1159/000430170.
- [202] M. C. Maldifassi *et al.*, “A New IRAK-M-Mediated Mechanism Implicated in the Anti-Inflammatory Effect of Nicotine via  $\alpha 7$  Nicotinic Receptors in Human Macrophages”, *PLoS One*, vol. 9, nº 9, p. e108397, set. 2014, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0108397.
- [203] A. Nemethova, K. Michel, P. J. Gomez-Pinilla, G. E. Boeckxstaens, e M. Schemann, “Nicotine Attenuates Activation of Tissue Resident Macrophages in the Mouse Stomach through the  $\beta 2$  Nicotinic Acetylcholine Receptor”, *PLoS One*, vol. 8, nº 11, p. e79264, nov. 2013, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0079264.
- [204] C. Cailotto *et al.*, “Neuro-Anatomical Evidence Indicating Indirect Modulation of Macrophages by Vagal Efferents in the Intestine but Not in the Spleen”, *PLoS One*, vol. 9, nº 1, p. e87785, jan. 2014, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0087785.
- [205] A. T. Moussa *et al.*, “Modulation of macrophage phagocytosis in vitro—A role for cholinergic stimulation?”, *Annals of Anatomy - Anatomischer Anzeiger*, vol. 214, p. 31–35, nov. 2017, doi: 10.1016/J.AANAT.2017.07.007.
- [206] E. de la Torre, A. M. Genaro, M. L. Ribeiro, R. Pagotto, O. P. Pignataro, e M. E. Sales, “Proliferative actions of muscarinic receptors expressed in macrophages derived from normal and tumor bearing mice”, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, vol. 1782, nº 2, p. 82–89, fev. 2008, doi: 10.1016/J.BBADIS.2007.11.005.
- [207] V. G. Safronova *et al.*, “Nicotinic receptor involvement in regulation of functions of mouse neutrophils from inflammatory site”, *Immunobiology*, vol. 221, nº 7, p. 761–772, jul. 2016, doi: 10.1016/J.IMBIO.2016.01.016.
- [208] J. M. Huston *et al.*, “Cholinergic Neural Signals to the Spleen Down-Regulate Leukocyte Trafficking via CD11b”, *The Journal of Immunology*, vol. 183, nº 1, p. 552–559, jul. 2009, doi: 10.4049/JIMMUNOL.0802684.
- [209] K. N. Browning e R. A. Travagli, “Central Nervous System Control of Gastrointestinal Motility and Secretion and Modulation of Gastrointestinal Functions”, *Compr Physiol*, vol. 4, nº 4, p. 1339–1368, out. 2014, doi: 10.1002/CPHY.C130055.
- [210] K. J. Tracey, “Reflex control of immunity”, *Nature Reviews Immunology* 2009 9:6, vol. 9, nº 6, p. 418–428, jun. 2009, doi: 10.1038/nri2566.

- [211] K. S. Stein, I. C. McFarlane, N. Goldberg, e E. M. Ginzler, “Heart rate variability in patients with systemic lupus erythematosus”:, <https://doi.org/10.1177/096120339600500109>, vol. 5, nº 1, p. 44–48, jul. 2016, doi: 10.1177/096120339600500109.
- [212] J. Pontet *et al.*, “Heart rate variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients”, *J Crit Care*, vol. 18, nº 3, p. 156–163, set. 2003, doi: 10.1016/J.JCRC.2003.08.005.
- [213] B. S. Reisner e S. C. Straley, “Yersinia pestis YopM: thrombin binding and overexpression”, *Infect Immun*, vol. 60, nº 12, p. 5242–5252, 1992, doi: 10.1128/IAI.60.12.5242-5252.1992.
- [214] S. Lindgren, J. Stewenius, K. Sjölund, B. Lilja, e G. Sundkvist, “Autonomic Vagal Nerve Dysfunction in Patients with Ulcerative Colitis”, <http://dx.doi.org/10.3109/00365529309096103>, vol. 28, nº 7, p. 638–642, 2009, doi: 10.3109/00365529309096103.
- [215] L. V. Borovikova *et al.*, “Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin”, *Nature 2000 405:6785*, vol. 405, nº 6785, p. 458–462, maio 2000, doi: 10.1038/35013070.
- [216] S. ZI *et al.*, “Cholinergic anti-inflammatory pathway and its role in treatment of sepsis”, *Journal of Central South University(Medical Science)*, vol. 45, nº 1, p. 68–73, maio 2022, doi: 10.11817/J.ISSN.1672-7347.2020.180651.
- [217] J. M. Huston, “The Vagus Nerve and the Inflammatory Reflex: Wandering on a New Treatment Paradigm for Systemic Inflammation and Sepsis”, <https://home.liebertpub.com/sur>, vol. 13, nº 4, p. 187–193, set. 2012, doi: 10.1089/SUR.2012.126.
- [218] H. Wang *et al.*, “Nicotinic acetylcholine receptor  $\alpha 7$  subunit is an essential regulator of inflammation”, *Nature 2003 421:6921*, vol. 421, nº 6921, p. 384–388, dez. 2002, doi: 10.1038/nature01339.
- [219] F. A. Koopman *et al.*, “Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in Rheumatoid arthritis”, *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 113, nº 29, p. 8284–8289, jul. 2016, doi: 10.1073/PNAS.1605635113/SUPPL\_FILE/PNAS.201605635SI.PDF.
- [220] S. Onuora, “Vagus nerve stimulation reduces RA severity in patients”, *Nature Reviews Rheumatology 2016 12:9*, vol. 12, nº 9, p. 500–500, jul. 2016, doi: 10.1038/nrrheum.2016.126.
- [221] B. Bonaz, V. Sinniger, e S. Pellissier, “Targeting the cholinergic anti-inflammatory pathway with vagus nerve stimulation in patients with Covid-19?”, *Bioelectronic Medicine 2020 6:1*, vol. 6, nº 1, p. 1–7, jul. 2020, doi: 10.1186/S42234-020-00051-7.

- [222] A. Porzionato *et al.*, “Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and COVID-19”, *FEBS J*, vol. 287, nº 17, p. 3681–3688, set. 2020, doi: 10.1111/FEBS.15481.
- [223] K. F. Zoccal, G. Z. Ferreira, M. K. B. Prado, L. G. Gardinassi, S. v. Sampaio, e L. H. Faccioli, “LTB4 and PGE2 modulate the release of MIP-1 $\alpha$  and IL-1 $\beta$  by cells stimulated with Bothrops snake venoms”, *Toxicon*, vol. 150, p. 289–296, 2018, doi: 10.1016/j.toxicon.2018.06.066.
- [224] K. F. Zoccal, S. Bitencourt, F. W. G. Paula-silva, K. de Castro, F. Bordon, e E. C. Arantes, “Molecular Patterns from Tityus serrulatus to Induce Macrophage-Derived Inflammatory Mediators”, vol. 9, nº 2, 2014, doi: 10.1371/journal.pone.0088174.
- [225] K. F. Zoccal *et al.*, “Tityus serrulatus venom and toxins Ts1, Ts2 and Ts6 induce macrophage activation and production of immune mediators”, *Toxicon*, vol. 57, nº 7–8, p. 1101–8, 2011, doi: 10.1016/j.toxicon.2011.04.017.
- [226] K. F. Zoccal *et al.*, “Opposing roles of LTB4 and PGE2 in regulating the inflammasome-dependent scorpion venom-induced mortality”, *Nat Commun*, 2016, doi: 10.1038/ncomms10760.
- [227] MB. Reis *et al.*, “Interleukin-1 receptor-induced PGE2 production controls acetylcholine-mediated cardiac dysfunction and mortality during scorpion envenomation”, *Nat Commun*, vol. 11, nº 1, 2020, doi: 10.1038/s41467-020-19232-8.
- [228] M. B. Reis *et al.*, “Interleukin-1 receptor-induced PGE2 production controls acetylcholine-mediated cardiac dysfunction and mortality during scorpion envenomation”, *Nature Communications 2020 11:1*, vol. 11, nº 1, p. 1–12, out. 2020, doi: 10.1038/s41467-020-19232-8.
- [229] World Health Organization, “Strategic Preparedness and Response Plan”, 2020.
- [230] World Health Organization, “Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected”, New York, mar. 2020.
- [231] World Health Organization, “Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19: interim guidance”, New York, mar. 2020.
- [232] L. P. C. M. Guedes, F. C. Delfino, F. P. de Faria, G. F. de Melo, e G. de A. Carvalho, “Adequação dos parâmetros de oxigenação em idosos submetidos à ventilação mecânica”, *Einstein (São Paulo)*, vol. 11, nº 4, p. 467–471, dez. 2013, doi: 10.1590/S1679-45082013000400011.
- [233] J. S. Whittle, I. Pavlov, A. D. Sacchetti, C. Atwood, e M. S. Rosenberg, “Respiratory support for adult patients with COVID-19”, *J Am Coll Emerg Physicians Open*, vol. 1, nº 2, p. 95–101, abr. 2020, doi: 10.1002/EMP2.12071.

- [234] W. Alhazzani *et al.*, “Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update”, *Crit Care Med*, p. E219–E234, 2021, doi: 10.1097/CCM.0000000000004899.
- [235] J. S. Whittle, I. Pavlov, A. D. Sacchetti, C. Atwood, e M. S. Rosenberg, “Respiratory support for adult patients with COVID-19”, *J Am Coll Emerg Physicians Open*, vol. 1, n° 2, p. 95–101, abr. 2020, doi: 10.1002/EMP2.12071.
- [236] S. Kluge, U. Janssens, T. Welte, S. Weber-Carstens, G. Marx, e C. Karagiannidis, “Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19”, *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin 2020 115:3*, vol. 115, n° 3, p. 175–177, mar. 2020, doi: 10.1007/S00063-020-00674-3.
- [237] G. R. Bernard *et al.*, “The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination”, *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 149, n° 3 I, p. 818–824, 1994, doi: 10.1164/AJRCCM.149.3.7509706.
- [238] R. mac Sweeney e D. F. McAuley, “Acute respiratory distress syndrome”, *The Lancet*, vol. 388, n° 10058, p. 2416–2430, nov. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00578-X.
- [239] V. M. Ranieri *et al.*, “Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition”, *JAMA*, vol. 307, n° 23, p. 2526–2533, jun. 2012, doi: 10.1001/JAMA.2012.5669.
- [240] D. G. Ashbaugh, D. B. Bigelow, T. L. Petty, e B. E. Levine, “Acute respiratory distress in adults.”, *Lancet*, vol. 2, n° 7511, p. 319–323, 1967, doi: 10.1016/S0140-6736(67)90168-7.
- [241] J. H. P. Nascimento *et al.*, “COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica”, *Arq Bras Cardiol*, vol. 114, n° 5, p. 829–833, jun. 2020, doi: 10.36660/ABC.20200308.
- [242] C. Lucas *et al.*, “Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19”, *Nature 2020 584:7821*, vol. 584, n° 7821, p. 463–469, jul. 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2588-y.
- [243] W. Liang *et al.*, “Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19”, *JAMA Intern Med*, vol. 180, n° 8, p. 1, ago. 2020, doi: 10.1001/JAMAINTERNMED.2020.2033.
- [244] X. Liao, B. Wang, e Y. Kang, “Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units—the experience in Sichuan Province, China”, *Intensive Care Med*, vol. 46, n° 2, p. 357–360, fev. 2020, doi: 10.1007/S00134-020-05954-2/FIGURES/1.

- [245] X. Liao *et al.*, “Critical Care for Patients with Severe Covid-19 in Sichuan Province, China—A Provincial Cohort Study”, *medRxiv*, p. 2020.03.22.20041277, mar. 2020, doi: 10.1101/2020.03.22.20041277.
- [246] SUS, “Protocolo Clínico - Centro estadual de disseminação de evidências em saúde do COVID-19 da Secretaria de Estado de Saúde da Paraíba”, João Pessoa, abr. .
- [247] W. Guan *et al.*, “Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China”, *medRxiv*, p. 2020.02.06.20020974, fev. 2020, doi: 10.1101/2020.02.06.20020974.
- [248] Z. Wu e J. M. McGoogan, “Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention”, *JAMA*, vol. 323, n° 13, p. 1239–1242, abr. 2020, doi: 10.1001/JAMA.2020.2648.
- [249] J. F. W. Chan *et al.*, “A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster”, *Lancet*, vol. 395, n° 10223, p. 514–523, fev. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- [250] W. Guan *et al.*, “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China”, *New England Journal of Medicine*, vol. 382, n° 18, p. 1708–1720, abr. 2020, doi: 10.1056/NEJMOA2002032.
- [251] C. Eastin e T. Eastin, “Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China: Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. N Engl J Med. 2020 Feb 28 [Online ahead of print] DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.”, *J Emerg Med*, vol. 58, n° 4, p. 711, abr. 2020, doi: 10.1016/J.JEMERMED.2020.04.004.
- [252] Q. Li *et al.*, “Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia”, *New England Journal of Medicine*, vol. 382, n° 13, p. 1199–1207, mar. 2020, doi: 10.1056/NEJMOA2001316/SUPPL\_FILE/NEJMOA2001316\_DISCLOSURES.PDF.
- [253] World Health Organization, “TECHNICAL FOCUS : COVID-19 Early Epidemiologic and Clinical investigations for public health response”, 2020.
- [254] C. A. Sorgi *et al.*, “Comprehensive high-resolution multiple-reaction monitoring mass spectrometry for targeted eicosanoid assays”, *Scientific Data* 2018 5:1, vol. 5, n° 1, p. 1–12, ago. 2018, doi: 10.1038/sdata.2018.167.
- [255] P. A. T. Pereira *et al.*, “Immunomodulatory activity of hyaluronidase is associated with metabolic adaptations during acute inflammation”, *Inflamm Res*, vol. 69, n° 1, p. 105–113, jan. 2020, doi: 10.1007/S00011-019-01297-X.

- [256] B. L. Santos-Lobato *et al.*, “Metabolic Profile in Plasma AND CSF of LEVODOPA-induced Dyskinesia in Parkinson’s Disease: Focus on Neuroinflammation”, *Mol Neurobiol*, vol. 59, nº 2, p. 1140–1150, fev. 2022, doi: 10.1007/S12035-021-02625-1.
- [257] L. G. Gardinassi *et al.*, “Integrative metabolomics and transcriptomics signatures of clinical tolerance to Plasmodium vivax reveal activation of innate cell immunity and T cell signaling”, *Redox Biol*, vol. 17, p. 158–170, jul. 2018, doi: 10.1016/J.REDOX.2018.04.011.
- [258] M. C. Chambers *et al.*, “A cross-platform toolkit for mass spectrometry and proteomics”, *Nat Biotechnol*, vol. 30, nº 10, p. 918–920, out. 2012, doi: 10.1038/NBT.2377.
- [259] T. Yu, Y. Park, J. M. Johnson, e D. P. Jones, “apLCMS--adaptive processing of high-resolution LC/MS data”, *Bioinformatics*, vol. 25, nº 15, p. 1930–1936, ago. 2009, doi: 10.1093/BIOINFORMATICS/BTP291.
- [260] S. Li *et al.*, “Predicting network activity from high throughput metabolomics”, *PLoS Comput Biol*, vol. 9, nº 7, 2013, doi: 10.1371/JOURNAL.PCBI.1003123.
- [261] V. A. Fadok, D. L. Bratton, A. Konowal, P. W. Freed, J. Y. Westcott, e P. M. Henson, “Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF- $\beta$ , PGE2, and PAF”, *Journal of Clinical Investigation*, vol. 101, nº 4, p. 890–898, fev. 1998, doi: 10.1172/JCI1112.
- [262] G. Chen *et al.*, “Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019”, *Journal of Clinical Investigation*, vol. 130, nº 5, p. 2620–2629, 2020, doi: 10.1172/JCI137244.
- [263] D. S. Knight *et al.*, “COVID-19: Myocardial injury in survivors”, *Circulation*. 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049252.
- [264] D. M. Del Valle *et al.*, “An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival”, *Nat Med*, 2020, doi: 10.1038/s41591-020-1051-9.
- [265] P. Mehta, D. F. McAuley, M. Brown, E. Sanchez, R. S. Tattersall, e J. J. Manson, “COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression”, *The Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- [266] D. B. Bittleman e T. B. Casale, “5-Hydroxyeicosatetraenoic acid (HETE)-induced neutrophil transcellular migration is dependent upon enantiomeric structure.”, *Am J Respir Cell Mol Biol*, vol. 12, nº 3, p. 260–267, 1995, doi: 10.1165/ajrcmb.12.3.7873191.
- [267] D. R. Harder, “Pressure-induced myogenic activation of cat cerebral arteries is dependent on intact endothelium”, *Circ Res*, 1987, doi: 10.1161/01.RES.60.1.102.

- [268] Y. Fukunaga, Y. Mine, S. Yoshikawa, T. Takeuchi, F. Hata, e O. Yagasaki, “Role of prostacyclin in acetylcholine release from myenteric plexus of guinea-pig ileum”, *Eur J Pharmacol*, vol. 233, n° 2–3, p. 237–242, 1993, doi: 10.1016/0014-2999(93)90055-M.
- [269] S. R. Clark *et al.*, “Esterified eicosanoids are acutely generated by 5-lipoxygenase in primary human neutrophils and in human and murine infection”, *Blood*, 2011, doi: 10.1182/blood-2010-04-278887.
- [270] Y. Kita, T. Takahashi, N. Uozumi, L. Nallan, M. H. Gelb, e T. Shimizu, “Pathway-oriented profiling of lipid mediators in macrophages”, *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, doi: 10.1016/j.bbrc.2005.03.055.
- [271] K. M. Gauthier, D. H. Goldman, N. T. Aggarwal, Y. Chawengsub, J. R. Falck, e W. B. Campbell, “Role of arachidonic acid lipoxygenase metabolites in acetylcholine-induced relaxations of mouse arteries”, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, doi: 10.1152/ajpheart.00696.2009.
- [272] F. Rauzi *et al.*, “Aspirin inhibits the production of proangiogenic 15(S)-HETE by platelet cyclooxygenase-1”, *FASEB Journal*, 2016, doi: 10.1096/fj.201600530R.
- [273] N. Berna, T. Arnould, J. Remacle, e C. Michiels, “Hypoxia-induced increase in intracellular calcium concentration in endothelial cells: Role of the Na<sup>+</sup>-glucose cotransporter”, *J Cell Biochem*, 2002, doi: 10.1002/jcb.1271.
- [274] S. López, L. Vila, F. Breviario, e C. de Castellarnau, “Interleukin-1 increases 15-hydroxyeicosatetraenoic acid formation in cultured human endothelial cells”, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)/Lipids and Lipid Metabolism*, 1993, doi: 10.1016/0005-2760(93)90170-E.
- [275] S. A. Metz, R. C. Murphy, W. Fujimoto, e ., “Effects on glucose-induced insulin secretion of lipoxygenase-derived metabolites of arachidonic acid”, *Diabetes*, vol. 33, n° 2, p. 119–124, 1984, doi: 10.2337/diab.33.2.119.
- [276] A. Y. Taha, “Linoleic acid—good or bad for the brain?”, *npj Science of Food*. 2020. doi: 10.1038/s41538-019-0061-9.
- [277] A. Kohn, J. Gitelman, e M. Inbar, “Unsaturated free fatty acids inactivate animal enveloped viruses”, *Arch Virol*, 1980, doi: 10.1007/BF01320626.
- [278] U. N. Das, “Arachidonic acid and other unsaturated fatty acids and some of their metabolites function as endogenous antimicrobial molecules: A review”, *Journal of Advanced Research*. 2018. doi: 10.1016/j.jare.2018.01.001.
- [279] J. A. Chandrasekharan e N. Sharma-Walia, “Arachidonic acid derived lipid mediators influence Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus infection and pathogenesis”, *Frontiers in Microbiology*. 2019. doi: 10.3389/fmicb.2019.00358.

- [280] U. N. Das, “Bioactive Lipids in COVID-19-Further Evidence”, *Arch Med Res*, 2020, doi: 10.1016/j.arcmed.2020.09.006.
- [281] B. Shen *et al.*, “Proteomic and Metabolomic Characterization of COVID-19 Patient Sera”, *Cell*, 2020, doi: 10.1016/j.cell.2020.05.032.
- [282] T. Nakano, O. Ohara, H. Teraoka, e H. Arita, “Glucocorticoids suppress group II phospholipase A2 production by blocking mRNA synthesis and post-transcriptional expression”, *Journal of Biological Chemistry*, 1990.
- [283] A. Kobza Black, M. Greaves, e C. Hensby, “The effect of systemic prednisolone on arachidonic acid, and prostaglandin E2 and F2 alpha levels in human cutaneous inflammation.”, *Br J Clin Pharmacol*, 1982, doi: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb01996.x.
- [284] X. Hu, V. Cifarelli, S. Sun, O. Kuda, N. A. Abumrad, e X. Su, “Major role of adipocyte prostaglandin E2 in lipolysis-induced macrophage recruitment”, *J Lipid Res*, 2016, doi: 10.1194/jlr.M066530.
- [285] M. A. Alzoughaibi, S. W. Walsh, A. Willey, D. R. Yager, A. A. Fowler, e M. F. Graham, “Linoleic acid induces interleukin-8 production by Crohn’s human intestinal smooth muscle cells via arachidonic acid metabolites”, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, doi: 10.1152/ajpgi.00189.2003.
- [286] K. Ahn, M. K. McKinney, e B. F. Cravatt, “Enzymatic pathways that regulate endocannabinoid signaling in the nervous system”, *Chemical Reviews*. 2008. doi: 10.1021/cr0782067.
- [287] O. C. Grant, D. Montgomery, K. Ito, e R. J. Woods, “Analysis of the SARS-CoV-2 spike protein glycan shield reveals implications for immune recognition”, *Scientific Reports 2020 10:1*, vol. 10, nº 1, p. 1–11, set. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-71748-7.
- [288] G. The RECOVERY Collaborative, “Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report”, *New England Journal of Medicine*, 2020, doi: 10.1056/nejmoa2021436.
- [289] B. M. Tomazini *et al.*, “Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients with Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial”, *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.17021.
- [290] K. F. Zoccal *et al.*, “PPAR- $\gamma$  activation by Tityus serrulatus venom regulates lipid body formation and lipid mediator production”, *Toxicon*, vol. 93, p. 90–97, 2015, doi: 10.1016/j.toxicon.2014.11.226.
- [291] M. B. Reis *et al.*, “Interleukin-1 receptor-induced PGE2 production controls acetylcholine-mediated cardiac dysfunction and mortality during scorpion envenomation”, *Nat Commun*, 2020, doi: 10.1038/s41467-020-19232-8.

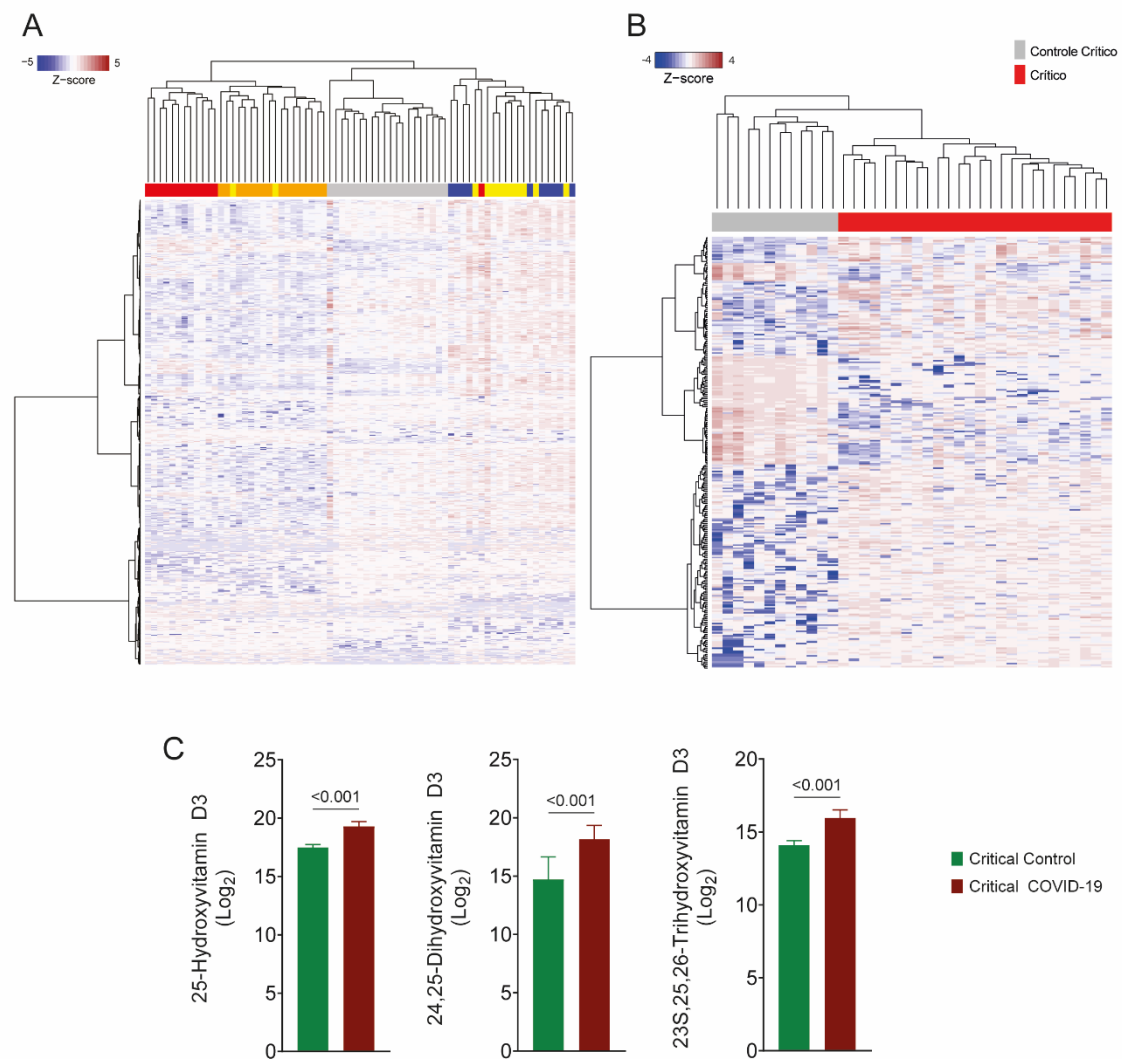
- [292] A. L. Hyman, A. A. Mathe, H. L. Lipton, e P. J. Kadowitz, “Prostaglandins and the Lung”, *Medical Clinics of North America*, vol. 65, n° 4, p. 789–808, jul. 1981, doi: 10.1016/S0025-7125(16)31498-5.
- [293] R. P. Robertson, “Differential in vivo pulmonary degradation of prostaglandins E1, B1, and A1”, *American Journal of Physiology*, vol. 228, n° 1, p. 68–70, 1975, doi: 10.1152/AJPLEGACY.1975.228.1.68.
- [294] P. Jose, U. Niederhauser, P. J. Piper, C. Robinson, e A. P. Smith, “Degradation of prostaglandin F2a in the human pulmonary circulation”, *Thorax*, p. 713, 1976, doi: 10.1136/thx.31.6.713.
- [295] C. L. Baumann *et al.*, “CD14 is a coreceptor of Toll-like receptors 7 and 9”, *Journal of Experimental Medicine*, vol. 207, n° 12, p. 2689–2701, nov. 2010, doi: 10.1084/JEM.20101111.
- [296] A. Haziot *et al.*, “Resistance to endotoxin shock and reduced dissemination of gram-negative bacteria in CD14-deficient mice”, *Immunity*, vol. 4, n° 4, p. 407–414, 1996, doi: 10.1016/S1074-7613(00)80254-X.
- [297] C. Schütt, “CD14”, *Int J Biochem Cell Biol*, vol. 31, n° 5, p. 545–549, maio 1999, doi: 10.1016/S1357-2725(98)00153-8.
- [298] V. Verhasselt, C. Buelens, F. Willems, D. de Groote, N. Haeffner-Cavillon, e M. Goldman, “Bacterial lipopolysaccharide stimulates the production of cytokines and the expression of costimulatory molecules by human peripheral blood dendritic cells: evidence for a soluble CD14-dependent pathway.”, *The Journal of Immunology*, vol. 158, n° 6, p. 2919–2925, mar. 1997, doi: 10.4049/JIMMUNOL.158.6.2919.
- [299] Z. Jiang *et al.*, “CD14 is required for MyD88-independent LPS signaling”, *Nat Immunol*, vol. 6, n° 6, p. 565–570, 2005, doi: 10.1038/NI1207.
- [300] I. Zanoni *et al.*, “CD14 regulates the dendritic cell life cycle after LPS exposure through NFAT activation”, *Nature*, vol. 460, n° 7252, p. 264–268, jul. 2009, doi: 10.1038/NATURE08118.
- [301] D. Kim e J. Y. Kim, “Anti-CD14 antibody reduces LPS responsiveness via TLR4 internalization in human monocytes”, *Mol Immunol*, vol. 57, n° 2, p. 210–215, fev. 2014, doi: 10.1016/j.molimm.2013.09.009.
- [302] M. A. Arias *et al.*, “Cutting Edge: Human B Cell Function Is Regulated by Interaction with Soluble CD14: Opposite Effects on IgG1 and IgE Production”, *The Journal of Immunology*, vol. 164, n° 7, p. 3480–3486, abr. 2000, doi: 10.4049/JIMMUNOL.164.7.3480.
- [303] J. M. Fernández-Real *et al.*, “CD14 modulates inflammation-driven insulin resistance”, *Diabetes*, vol. 60, n° 8, p. 2179–2186, ago. 2011, doi: 10.2337/DB10-1210.
- [304] S. Overhagen *et al.*, “Soluble CD14 inhibits contractile function and insulin action in primary adult rat cardiomyocytes”, *Biochim Biophys Acta Mol*

- Basis Dis*, vol. 1863, nº 2, p. 365–374, fev. 2017, doi: 10.1016/j.bbadis.2016.11.002.
- [305] X. Fang *et al.*, “Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis”, *Aging*, vol. 12, nº 13, p. 12493–12503, jul. 2020, doi: 10.18632/AGING.103579.
- [306] T. F. de C. Fraga-Silva *et al.*, “COVID-19: Integrating the Complexity of Systemic and Pulmonary Immunopathology to Identify Biomarkers for Different Outcomes”, *Front Immunol*, vol. 11, p. 3887, jan. 2021, doi: 10.3389/FIMMU.2020.599736/BIBTEX.
- [307] E. Lien, P. Aukrust, A. Sundan, F. Müller, S. S. Frøland, e T. Espevik, “Elevated Levels of Serum-Soluble CD14 in Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Infection: Correlation to Disease Progression and Clinical Events”, *Blood*, vol. 92, nº 6, p. 2084–2092, set. 1998, doi: 10.1182/BLOOD.V92.6.2084.
- [308] M. M. van Oort *et al.*, “Each of the four intracellular cysteines of CD36 is essential for insulin- or AMP-activated protein kinase-induced CD36 translocation”, *Arch Physiol Biochem*, vol. 120, nº 1, p. 40–49, fev. 2014, doi: 10.3109/13813455.2013.876049.
- [309] J. Smith, X. Su, R. El-Maghrabi, P. D. Stahl, e N. A. Abumrad, “Opposite regulation of CD36 ubiquitination by fatty acids and insulin: Effects on fatty acid uptake”, *Journal of Biological Chemistry*, vol. 283, nº 20, p. 13578–13585, maio 2008, doi: 10.1074/JBC.M800008200.
- [310] R. W. Schwenk *et al.*, “Requirement for distinct vesicle-associated membrane proteins in insulin- and AMP-activated protein kinase (AMPK)-induced translocation of GLUT4 and CD36 in cultured cardiomyocytes”, *Diabetologia*, vol. 53, nº 10, p. 2209–2219, out. 2010, doi: 10.1007/S00125-010-1832-7.
- [311] X. Jiang, X. Zhao, R. Chen, Q. Jiang, e B. Zhou, “Plasma soluble CD36, carotid intima-media thickness and cognitive function in patients with type 2 diabetes”, *Archives of Medical Science*, vol. 13, nº 5, p. 1031–1039, jul. 2017, doi: 10.5114/AOMS.2016.60821.
- [312] F. Testa, “Ribeirão Preto vive dias de ‘lockdown’: ‘Se quiser agradecer a todos, seja vendedor de sorvete’, diz prefeito.”, *EL PAÍS BRASIL*, Ribeirão Preto, mar. 19, 2021.
- [313] K. Valeria *et al.*, “The COVID-19 pandemic in Brazil: analysis of supply and demand of hospital and ICU beds and mechanical ventilators under different scenarios”, *Cad. Saúde Pública*, vol. 36, nº 6, p. 115320, 2020, doi: 10.1590/0102-311X00115320.
- [314] Observatório das Metrópoles, *As Metrópoles e a COVID-19: dossiê nacional*, II. Rio de Janeiro: Tuanni Borba, 2021.

- [315] EPTV, “Cidades da região de Ribeirão Preto adotam confinamento contra alta da Covid e superlotação de leitos”, *Gl.com*, Ribeirão Preto, maio 21, 2021.

## APÊNDICES

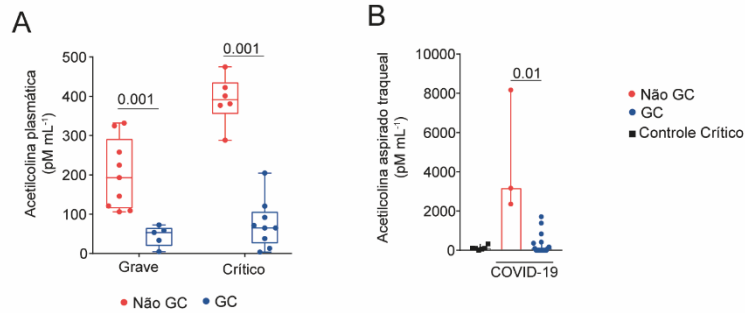
## APÊNDICE A



**Figura 18: A análise metabólica do plasma e TA detectou abundância diferencial de metabólitos em nossa coorte de pacientes COVID-19. (A-B)** Agrupamento hierárquico baseado em características distintas de metabólitos abundantes (ANOVA-FDR < 0,1) em (A) plasma de Controle (n=20) e pacientes com COVID-19 em diferentes estágios da doença (Leve n=10; Moderado n=12; Grave n=16; e Crítico n=13), e em (B) amostras de aspirado traqueal de sujeitos de Controle Crítico (n=13) e Crítico (n=38). (C) Os pacientes COVID-19 exibiram níveis aumentados de metabólitos de vitamina D3 (25-hidroxitamina D3 [25(OH)D3] e 24,25-dihidroxitamina D3 [24,25(OH)2D3]) quando comparados com pacientes não COVID-19. Os níveis de detecção de metabólitos foram definidos utilizando a normalização Z-score. No agrupamento hierárquico, o eixo y representa os metabólitos, e o eixo x representa os pacientes de acordo com a gravidade da doença.

## APÊNDICE B

### Figura suplementar 2



**Figura 19: A glicocorticoide terapia foi capaz de reduzir as concentrações de acetilcolina no plasma e no aspirado traqueal de pacientes graves e críticos com COVID-19.** GC: glicocorticoide; não-GC: sem glicocorticoide. **(A)** Concentração de acetilcolina plasmática (em pM mL<sup>-1</sup>) em pacientes com COVID-19 em estágios graves (n=9 não-GC; n=5 GC), ou críticos (Não GC n=6; GC n=9), da doença e que foram ou não tratados com glicocorticoides. **(B)** Concentração de acetilcolina no aspirado traqueal (em pM mL<sup>-1</sup>), em pacientes Controle Crítico (n=17), e Críticos (Não GC n=3; GC n=13). Os dados são expressos pela mediana ± IC95% (linha horizontal e linha vertical vermelha, respectivamente). **(A)** Os dados são expressos por *boxplot*. A linha central representa a mediana e o primeiro quartil (Q2), abaixo de Q2, está representado o primeiro quartil e acima de Q2, o terceiro quartil. As linhas verticais representam os valores mínimos e máximos. **(B)** Os dados são expressos pela mediana ± IC95% (linha horizontal e linha vertical vermelha, respectivamente). As diferenças entre grupos foram calculadas usando Mann-Whitney para dois grupos. Os valores de *p* específicos são exibidos em cada figura. As diferenças foram consideradas significativas em *p* < 0,05.

Tabela 6 - Parâmetros utilizados para quantificação de mediadores lipídicos pela LC-MS/MS

**APÊNDICE C**

| <b>Compostos</b>                   | <b>IS</b>                                                 | <b>Íons pais <i>m/z</i></b> | <b>Fragmento <i>m/z</i></b> |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <b>*Janela de 0.05 Da</b>          |                                                           |                             |                             |
| LTC <sub>4</sub>                   | LTC <sub>4</sub> - <i>d</i> <sub>5</sub>                  | 624.2969                    | 272.0893                    |
| LTD <sub>4</sub>                   | LTD <sub>4</sub> - <i>d</i> <sub>5</sub>                  | 495.2531                    | 143.0464                    |
| LTE <sub>4</sub>                   | LTE <sub>4</sub> - <i>d</i> <sub>5</sub>                  | 438.2312                    | 235.1529                    |
| RvD <sub>2</sub>                   | RvD <sub>1</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>                  | 375.2170                    | 141.0538                    |
| 6-keto-PGF <sub>1α</sub>           | 6-keto-PGF <sub>1α</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>          | 369.2274                    | 163.1132                    |
| PGG <sub>2</sub>                   | PGE <sub>2</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>                  | 367.2121                    | 235.0903                    |
| 10(S),17(S)-diHDoHE                | RvD <sub>1</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>                  | 359.2222                    | 153.0920                    |
| PGF <sub>2α</sub>                  | PGF <sub>2α</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>                 | 353.2326                    | 309.2179                    |
| PGE <sub>2</sub>                   | PGE <sub>2</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>                  | 351.2168                    | 189.1294                    |
| PGD <sub>2</sub>                   | PGD <sub>2</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>                  | 351.2168                    | 189.1295                    |
| 15-keto-PGE <sub>2</sub>           | PGE <sub>2</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>                  | 349.2017                    | 287.1995                    |
| 11,12-diHETrE                      | 5-HETE- <i>d</i> <sub>8</sub>                             | 337.2377                    | 167.1086                    |
| LTB <sub>4</sub>                   | 12- <i>epi</i> -LTB <sub>4</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>  | 335.2221                    | 129.0552                    |
| PGJ <sub>2</sub>                   | PGD <sub>2</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>                  | 333.2065                    | 189.1290                    |
| 11-HETE                            | 12-HETE- <i>d</i> <sub>8</sub>                            | 319.2272                    | 167.1078                    |
| 5-oxo-ETE                          | 5-oxo-ETE- <i>d</i> <sub>7</sub>                          | 317.2116                    | 203.1825                    |
| 15-deoxi-δ12,14-PGJ <sub>2</sub>   | 15-deoxi-δ-12,14-PGJ <sub>2</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub> | 315.1962                    | 203.1422                    |
| AA                                 | AA- <i>d</i> <sub>8</sub>                                 | 303.2324                    | 259.2447                    |
| EPA                                | AA- <i>d</i> <sub>8</sub>                                 | 301.2172                    | 257.2306                    |
| 11- <i>trans</i> -LTD <sub>4</sub> | LTD <sub>4</sub> - <i>d</i> <sub>5</sub>                  | 495.2620                    | 143.0468                    |
| TXB <sub>2</sub>                   | TXB <sub>2</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>                  | 369.2277                    | 169.0874                    |
| 20-OH-PGE <sub>2</sub>             | PGE <sub>2</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>                  | 367.2119                    | 287.1995                    |
| 7(R)-Maresin-1                     | RvD <sub>1</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>                  | 359.2221                    | 250.1228                    |
| 19-OH-PGB <sub>2</sub>             | PGE <sub>2</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>                  | 349.2015                    | 175.1131                    |
| 14,15-diHETE                       | 5-HETE- <i>d</i> <sub>8</sub>                             | 337.2377                    | 207.1393                    |
| 5,6-diHETE                         | 5-HETE- <i>d</i> <sub>8</sub>                             | 335.2211                    | 115.0403                    |
| PGB <sub>2</sub>                   | PGE <sub>2</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>                  | 333.2067                    | 175.1125                    |
| 5-HETE                             | 5-HETE- <i>d</i> <sub>8</sub>                             | 319.2275                    | 115.0388                    |
| 12-oxo-ETE                         | 5-oxo-ETE- <i>d</i> <sub>7</sub>                          | 317.2116                    | 153.1300                    |
| 20-OH-LTB <sub>4</sub>             | 12- <i>epi</i> -LTB <sub>4</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>  | 351.2195                    | 129.0544                    |
| 6- <i>trans</i> -LTB <sub>4</sub>  | 12- <i>epi</i> -LTB <sub>4</sub> - <i>d</i> <sub>4</sub>  | 335.2248                    | 129.0557                    |

*Corte. Continuação na próxima página*

*Continuação*

| Compostos                                          | IS                             | Íons pais $m/z$ | Fragmento $m/z$ |
|----------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------|
| 12-HETE                                            | 12-HETE- $d_8$                 | 319.2289        | 179.1071        |
| 15-oxo-EETE                                        | 5-oxo-EETE- $d_7$              | 317.2145        | 113.0979        |
| 5S,6R-LXA <sub>4</sub>                             | 5S,6R-LXA <sub>4</sub> - $d_5$ | 351.2192        | 217.1598        |
| 8-HETE                                             | 5-HETE- $d_8$                  | 319.2297        | 155.0720        |
| PGH <sub>2</sub>                                   | PGE <sub>2</sub> - $d_4$       | 351.2186        | 271.2051        |
| 12-HETE                                            | 12-HETE- $d_8$                 | 319.2291        | 179.1081        |
| 20-HETE                                            | 15-HETE- $d_8$                 | 319.2293        | 289.2165        |
| 15-HETE                                            | 15-HETE- $d_8$                 | 319.2351        | 175.1496        |
| 5,6-DiHETrE                                        | 5-HETE- $d_8$                  | 337.2427        | 145.0513        |
| 6-keto-PGF <sub>1<math>\alpha</math></sub> - $d_4$ | -                              | 373.2534        | 211.1287        |
| TXB <sub>2</sub> - $d_4$                           | -                              | 373.2524        | 173.1132        |
| PGE <sub>2</sub> - $d_4$                           | -                              | 355.2424        | 275.2333        |
| PGD <sub>2</sub> - $d_4$                           | -                              | 355.2424        | 237.1451        |
| 15-deoxi- $\delta$ -12,14-PGJ <sub>2</sub> - $d_4$ | -                              | 319.2216        | 275.2341        |
| PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub> - $d_4$        | -                              | 357.2583        | 177.1486        |
| LTB <sub>4</sub> - $d_4$                           | -                              | 339.2479        | 183.0386        |
| 5-HETE- $d_8$                                      | -                              | 327.2791        | 116.0473        |
| 12-HETE- $d_8$                                     | -                              | 327.2791        | 184.1390        |
| 15-HETE- $d_8$                                     | -                              | 327.2791        | 226.1840        |
| 5-oxo-EETE- $d_7$                                  | -                              | 324.2554        | 210.2230        |
| RvD <sub>1</sub> - $d_4$                           | -                              | 350.2491        | 220.1764        |
| LTC <sub>4</sub> - $d_5$                           | -                              | 629.3274        | 272.0899        |
| LTE <sub>4</sub> - $d_5$                           | -                              | 443.2634        | 338.2218        |
| AA- $d_8$                                          | -                              | 311.2832        | 237.0907        |
| LTD <sub>4</sub> - $d_5$                           | -                              | 500.2848        | 482.2772        |
| 12- <i>epi</i> -LTB <sub>4</sub> - $d_4$           | -                              | 339.2471        | 197.1152        |
| 5S,6R-LXA <sub>4</sub> - $d_5$                     | -                              | 356.2491        | 222.1907        |

<sup>77</sup> Abreviação: IS: padrão interno,  $m/z$ : massa/carga. Os compostos com o subscrito  $d$  significam que eles são os mesmos padrões usados na curva de calibração, mas com átomos de deutério ao invés de hidrogênio.

## APÊNDICE D

Tabela 7 - Fatores confundidores em mediadores lipídicos e ACh

| Variáveis confundidoras                               | Controle          | Leve              | Moderado          | Grave             | Crítico           | P value          |
|-------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| <b>Mediadores Lipídicos (AA, 5-HETE, and 11-HETE)</b> |                   |                   |                   |                   |                   |                  |
| Idade, média (IQR)                                    | <b>33 (27-44)</b> | <b>33 (26-43)</b> | <b>39 (30-48)</b> | <b>57 (48-78)</b> | <b>71 (57-78)</b> | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Gênero, %</b>                                      |                   |                   |                   |                   |                   | 0.795            |
| Homem                                                 | 7 (41.2)          | 5 (50.0)          | 6 (54.5)          | 7 (43.8)          | 7 (63.6)          |                  |
| Mulher                                                | 10 (58.8)         | 5 (50.0)          | 5 (45.5)          | 9 (56.2)          | 4 (36.4)          |                  |
| <b>Comorbidades, %</b>                                |                   |                   |                   |                   |                   |                  |
| Diabetes, %                                           | 1 (5.9)           | 1 (10.0)          | 3 (27.3)          | 6 (37.5)          | 2 (18.2)          | 0.183            |
| Hipertensão, %                                        | <b>2 (11.8)</b>   | <b>0 (0.0)</b>    | <b>0 (0.0)</b>    | <b>12 (75.0)</b>  | <b>6 (54.5)</b>   | <b>&lt;0.001</b> |
| Obesidade, %                                          | 4 (23.5)          | 2 (20.0)          | 3 (27.3)          | 2 (12.5)          | 1 (9.1)           | 0.7788           |
| <b>ACh</b>                                            |                   |                   |                   |                   |                   |                  |
| Idade, média (IQR)                                    | <b>30 (24-56)</b> | <b>42 (38-46)</b> | <b>48 (39-57)</b> | <b>75 (63-79)</b> | <b>65 (52-74)</b> | <b>0.026</b>     |
| <b>Gênero, %</b>                                      |                   |                   |                   |                   |                   | 0.290            |
| Homem                                                 | 4 (66.7)          | 3 (60.0)          | 2 (50.0)          | 1 (16.7)          | 6 (75.0)          |                  |
| Mulher                                                | 2 (33.3)          | 2 (40.0)          | 2 (50.0)          | 5 (83.3)          | 2 (25.0)          |                  |
| <b>Comorbidades, %</b>                                |                   |                   |                   |                   |                   |                  |
| Diabetes, %                                           | 0 (0.0)           | 1 (20.0)          | 1 (25.0)          | 3 (50.0)          | 1 (12.5)          | 0.282            |
| Hipertensão, %                                        | 2 (33.3)          | 2 (40.0)          | 1 (25.0)          | 5 (83.3)          | 3 (37.5)          | 0.360            |
| Obesidade, %                                          | 1 (16.7)          | 1 (20.0)          | 0 (0.0)           | 0 (0.0)           | 2 (25.0)          | 0.767            |

ANEXOS  
&  
PUBLICAÇÕES

## ANEXO I

## Parecer consubstanciado CEP-FCFRP-USP



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto  
Comitê de Ética em Pesquisa

Ribeirão Preto, May 3, 2020.

Subject: Approval by the Research Ethics Committee

To

Prof. Dr. Cristina Cardoso Ribeiro de Barros  
School of Pharmaceutical Sciences of Ribeirão Preto, University of São Paulo (FCFRP-USP)  
Department of Clinical Analyses, Toxicology and Food Sciences

Dear Professor,

We inform that the research project entitled "*Prospective evaluation of gene expression and humoral response in severe COVID-19: search for potential biomarkers for disease evolution in patients infected with SARS-COV2*", presented to this Committee, protocol number 535, Certificate of Presentation of Ethical Appreciation (CAAE) 30525920.7.0000.5403, was approved by the Research Ethics Committee (CEP) of this faculty on April 6, 2020 with consubstantiated opinion number 3,956,413 and by the National Research Ethics Commission (CONEP) on April 30, 2020, with consubstantiated opinion No. 3,999,280, according to Resolution No. 466/2012 of the National Health Council, Ministry of Health, Brazil.

Resolution 466/2012 provides the guidelines and regulatory standards for research involving human beings in Brazil, which is based on the main documents that constitute the pillars of recognition and affirmation of the dignity, freedom and autonomy of human beings, such as Helsinki Declaration of 1964 and its updates; the 2004 Universal Declaration on Bioethics and Human Rights; and the Federal Constitution of the Federative Republic of Brazil, whose objectives are consistent with international documents on ethics, human rights and development.

It is the responsibility of the researchers, according to Resolution 466/2012, item IV.5, letter d, to consider that the Informed Consent Form must be presented in two original documents, initialed in all its pages and signed, at the end, by the research participant, or by his / her legal representative, as well as by the responsible researcher, or by the person (s) delegated by him / her, and the signature pages must be on the same sheet. The addresses and telephone or other contact, of those responsible for the research and of this Ethics Committee must be included.

The final report of the research must be sent to the CEP of the FCFRP-USP in its own form, as well as any changes, complications or interruptions, such as adverse events and eventual modifications to the protocol or team members, through the interposition of amendments on the Brazil Platform, which is the national and unified base of research records involving human beings for the entire CEP / CONEP system.

Prof. Dr. Cleni Mara Marzocchi Machado  
Coordinator of the Research Ethics Committee of FCFRP-USP

## ANEXO II

## Protocolo Aprovado pelo CEP-FCFRP-USP

*Nota:* Suprimem-se trechos do protocolo que estão sob sigilo, a fim de preservar a integridade intelectual dos demais pesquisadores que compõe o Consórcio IMUNOCOVID. As partes suprimidas, e, portanto, sigilosas, estão hachuradas de preto.

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave: busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes infectados por SARS-COV2

**Pesquisador:** Cristina Ribeiro de Barros Cardoso

**Área Temática:** A critério do CEP

**Versão:** 6

**CAAE:** 30525920.7.0000.5403

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.176.358

**Apresentação do Projeto:**

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1584077\_E2.pdf, de 23/07/2020).

**INTRODUÇÃO**

A maioria significativa dos casos de COVID-19 que cursa com complicações tem ocorrido em pacientes homens, idosos e/ou que já se apresentavam com doenças de base<sup>1,2</sup>, que inclui obesidade e síndrome metabólica, cuja incidência é alta no Brasil<sup>3</sup>. Também já é sabido que os casos com complicações graves apresentam a "tempestade de citocinas"<sup>4,5</sup>, sendo a base da terapia proposta que emprega hidroxiquina<sup>6</sup>. A transição em curso da incidência do COVID-19 da população chinesa e europeia para a população das Américas representa uma oportunidade para avaliar comparativamente diversos aspectos dos perfis imunes das populações e os respectivos desfechos clínicos. Essas populações apresentam perfis sócio-econômicos, culturais e epidemiológicos distintos que afetam sobremaneira alguns aspectos da imunidade<sup>7</sup> que propomos estudar, como perfis de [REDACTED], além de mediadores anti- ou pró-inflamatórios e o entendimento da maior gravidade de COVID-19 [REDACTED]. Dessa forma, uma vez que os dados epidemiológicos divulgados até então enfatizam a necessidade de investigar perfis

Endereço: SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4.176.358

imunológicos em todas as populações afetadas por essa pandemia, neste estudo poderemos fazer comparações informativas sobre os desfechos clínicos da COVID-19

1.1.

[Redacted text block]

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

1.2. [REDACTED]

1.3. Perfis de mediadores lipídicos, [REDACTED]:

Estudos recentes mostraram que os mediadores lipídicos, prostaglandina E2 (PGE2) e leucotrieno B4 (LTB4), de maneira oposta regulam a produção da citocina inflamatória IL-1, no escorpionismo, e determinam a gravidade do edema pulmonar e a mortalidade. Enquanto PGE2 potencia, o LTB4 inibe, a produção de IL-1, que é uma das citocinas principais no edema pulmonar induzido pela peçonha de escorpião<sup>43</sup>. Além disso, foi mostrado que os receptores TLR da imunidade inata (como TLR2, TLR4), o CD36 e o CD14, regulam a produção destes eicosanoides<sup>44,45</sup>. Também foi

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-040

**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA

Continuação do Parecer 4 176 358

mostrado que células mononucleares do sangue circulante de humanos (PBMC) produzem IL-1 quando estimuladas pela peçonha de escorpião, e que o uso de anti-inflamatórios como indometacina ou dexametasona, inibem de modo distinto a produção da IL-145. No entanto, nada se sabe sobre a regulação por eicosanoides, das citocinas entre elas a IL-1, que possivelmente estão presentes na tempestade de citocinas em pacientes com COVID-19, mediando o edema pulmonar. [REDACTED]

[REDACTED]

1.4. [REDACTED]

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-040

**UF:** DF **Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4.176.358

[REDACTED]

1.5. [REDACTED]

[REDACTED]

HIPÓTESE

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Os perfis de citocinas, dos eicosanoides, [REDACTED], [REDACTED] e [REDACTED] ou outros mediadores [REDACTED] estão associados à evolução das infecções por SARS-COV2 e participam desses desfechos clínicos.
- [REDACTED]

METODOLOGIA

Para esta pesquisa, serão selecionados [REDACTED] grupos de participantes, conforme a seguir. (G1): indivíduos provenientes da comunidade USP-Campus Ribeirão Preto, com teste molecular pós-

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

swab nasofaríngeo negativo, autodeclarados saudáveis e assintomáticos (controles). (G2): indivíduos provenientes de buscas domiciliares após consulta de prontuários e acesso aos exames realizados pelas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Ribeirão Preto (via sistema Hygia) ou por chamamento público e auto declaração, que sejam assintomáticos ou oligossintomáticos e com resultado positivo para o teste molecular de SARS-COV2. (G3) e (G4): pacientes atendidos em hospital privado/filantrópico da mesma cidade (Hospital São Paulo, Hospital da Unimed e Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto), que serão testados (via swab e RT-PCR), avaliados clínica e laboratorialmente para o diagnóstico da doença, pelos médicos responsáveis pelo atendimento. A gravidade da COVID-19 será utilizada como parâmetro para classificação dos grupos G3 e G4 (doentes sintomáticos hospitalizados moderados e graves, respectivamente).

Após a concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os indivíduos dos grupos G1, G2 serão convidados a responder questionário com informações sociodemográficas, clínicas, antropométricas e comportamentais (podendo ser realizado presencialmente ou por ligação telefônica/vídeo-chamada). Os dados de G3 e G4 serão obtidos via prontuário hospitalar.

Nos pacientes G4, intubados em unidade de tratamento intensivo (UTI), iremos obter o Aspirado de Fluido Pulmonar (AFP), por aspiração via cateter traqueal por um profissional da unidade hospitalar, para posterior obtenção de macrófagos alveolares e líquido surfactante. Para os participantes de G1, G2 e , a obtenção de amostras biológicas ocorrerá apenas uma vez durante o projeto. Para G3, a obtenção de sangue ocorrerá no momento de admissão/confirmação de infecção por SARS-CoV-2 no hospital e após 48h. Os pacientes sintomáticos graves (G4), terão amostra de sangue e AFP colhidas na admissão/confirmação de infecção por SARS-CoV-2 e após 48h, seguido por coletas subsequentes a cada 7 dias, até o desfecho. O sangue será centrifugado para obtenção de plasma e leucócitos (buffy coat).

No plasma serão

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

quantificadas citocinas por ensaio multiplex, marcadores proteicos de inflamação além de eicosanoides, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] e metabólitos do metabolismo energético celular por espectrometria de massa. [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED].

**CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Em todos os grupos serão incluídos indivíduos do sexo masculino ou feminino. Os participantes de G1 deverão ser indivíduos assintomáticos e saudáveis. Para G2, os critérios de inclusão envolverão diagnóstico molecular positivo para o vírus, sintomatologia ausente ou leve de COVID-19. Em G3 e G4 serão incluídos indivíduos doentes, com infecção de SARS-COV2 confirmada por diagnóstico molecular e COVID-19 estabelecida moderada ou grave, atendidos no Hospital São Paulo, Hospital Unimed ou Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto em Ribeirão Preto/SP. [REDACTED]

[REDACTED]. Os participantes de G1, G2 e [REDACTED] deverão ter idade igual ou superior a 18 anos. Para os grupos G3 e G4 serão incluídos participantes acima de 12 anos.

**CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Para os participantes de G2, G3, G4 [REDACTED] o critério de exclusão será o resultado negativo para o diagnóstico molecular pelo SARS-COV-2. Para os participantes do grupo G1, o critério de exclusão será apenas gravidez. Essas informações serão obtidas do participante por auto-declaração no momento do convite para a pesquisa, obtidas nas respostas ao Questionário Geral proposto (em anexo).

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVO PRIMÁRIO**

Determinar, por meio da avaliação da resposta imunológica de pacientes infectados por SARS-COV2, potenciais biomarcadores para a evolução grave da COVID-19 e novos alvos terapêuticos.

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4.176.358

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED], assim como avaliar perfis lipídicos e proteico do líquido surfactante pulmonar.
- [REDACTED]
- Determinar, por espectrometria de massas de alta resolução (LC-MS/MS), o perfil de produção de eicosanoides, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] e [REDACTED], como também metabólitos do metabolismo energético celular em plasma de indivíduos infectados nas diferentes apresentações clínicas da COVID-19, em comparação a indivíduos saudáveis.
- Associar os perfis de resposta imunológica e inflamatória determinados com os desfechos clínicos documentados da COVID-19.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-040

**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**RISCOS**

No momento das coletas de sangue pode haver riscos físicos como dor ou incômodo, formação de hematoma pós-colheita, que serão minimizados por uma escolha boa e criteriosa do local onde será retirado o sangue para que o paciente seja perfurado uma única vez. As amostras para pesquisa dos pacientes hospitalizados serão colhidas apenas quando se fizerem necessárias outras coletas para realização de exames laboratoriais de rotina, para acompanhamento do estado de saúde dos pacientes dos grupos mais graves, G3 e G4.

**BENEFÍCIOS**

Não haverá benefícios diretos para os participantes do projeto; mas, futuramente, havendo confirmação das hipóteses deste trabalho e aceitação dos resultados, os pacientes poderão ser beneficiados durante o acompanhamento médico após o tratamento da doença. O estudo busca promover a análise de futuros marcadores que poderão auxiliar as condutas clínicas e terapêuticas para o tratamento da infecção e sequelas provocados pela COVID-19. Sabendo do potencial imunomodulador do sistema imunoendócrino, dos eicosanoides, [REDACTED], é plausível supor que o entendimento dessas interações possa ser utilizado como ferramenta futura para o desenvolvimento de novos tratamentos para esta doença. Com a junção dos dados clínicos e laboratoriais, esperamos encontrar biomarcadores que possam diferenciar indivíduos saudáveis de assintomáticos portadores do vírus, assim como doentes sintomáticos hospitalizados não graves de doentes sintomáticos hospitalizados graves. Além disso, dentre os benefícios do estudo está a possibilidade identificarmos determinantes importantes da evolução da doença.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Emenda 02:

A presente emenda altera os seguintes documentos:

1. PROJETO DETALHADO – “ProjCOVID\_EMENDA2\_versaolimpa.docx” postado na Plataforma Brasil em 16/07/2020.

Razão principal para alteração:

- Obtenção do aspirado de fluido pulmonar.

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – “TCLE\_EMENDA2\_versaolimpa.docx” postado na Plataforma Brasil em 16/07/2020.

Razão principal para alteração:

- Obtenção do aspirado de fluido pulmonar.

3. CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO - “Cronograma\_de\_execEMENDA2\_versaolimpa.docx” postado na Plataforma Brasil em 16/07/2020.

Alteração:

- 08.2020 a 31.12.2020: coleta dos aspirados de fluidos pulmonares.

4. INCLUSÃO DE PESQUISADOR NA EQUIPE

- Marcelo Dias Baruffi

5. INCLUSÃO DE CENTROS:

- UNIMED de Ribeirão Preto Cooperativa de Trabalho Médico

Pesquisadora Responsável: Karen Morejón.

LISTA ATUALIZADA DE CENTROS:

- Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP (Centro coordenador).

Pesquisadora Responsável : Cristina Ribeiro de Barros Cardoso.

- UNIMED de Ribeirão Preto Cooperativa de Trabalho Médico.

Pesquisadora Responsável: Karen Morejón.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Verificar item “Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações”.

**Recomendações:**

Quanto ao Termo Consentimento Livre e Esclarecido referente ao arquivo “TCLE\_EMENDA2\_versaolimpa.docx” postado na Plataforma Brasil em 16/07/2020, na página 2 de 3, lê-se: “[...] também DOARÁ 20 ml de aspirado de fluido pulmonar, que é uma secreção que os médicos/enfermeiros retiram do pulmão de quem está intubado, para melhorar a respiração (essa secreção é retirada de rotina, independentemente da pesquisa e normalmente é descartada no

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

lixo.". (Destaque nosso). Solicita-se substituir o termo "doar" por "conceder" em todo o texto do TCLE, uma vez que o material biológico humano coletado no estudo continua pertencendo ao participante da pesquisa, permanecendo apenas sua guarda sob a responsabilidade institucional (Resolução CNS nº 441 de 2011, itens 9 e 9.I).

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram observados óbices éticos nesta emenda.

**Considerações Finais a critério da CONEP:**

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                            | Arquivo                                             | Postagem            | Autor                      | Situação |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1584077_E2.pdf               | 23/07/2020 14:32:02 |                            | Aceito   |
| Outros                                    | Esclarecimento_pendencia_documental.docx            | 23/07/2020 14:19:54 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |
| Outros                                    | criacao_biorrepositorioEMENDA2_versaodestaques.docx | 16/07/2020 19:39:16 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |
| Outros                                    | criacao_biorrepositorioEMENDA2_versaolimpa.docx     | 16/07/2020 19:38:26 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |
| Outros                                    | SolicitacaoemendaCONEP_justificativas.docx          | 16/07/2020 19:35:34 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |
| Cronograma                                | Cronograma_de_execEMENDA2_versaolimpa.docx          | 16/07/2020 19:32:21 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |
| Cronograma                                | Cronograma_de_execEMENDA2_versaodestaques.docx      | 16/07/2020 19:31:45 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | ProjCOVID_EMENDA2_versaolimpa.docx                  | 16/07/2020 19:31:11 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | ProjCOVID_EMENDA2_versaodestaques.docx              | 16/07/2020 19:30:36 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento /           | TCLE_EMENDA2_versaodestaques.docx                   | 16/07/2020 19:30:00 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-040

**UF:** DF **Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

|                                                           |                                   |                        |                                    |        |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|
| Justificativa de Ausência                                 | TCLE_EMENDA2_versaodestaques.docx | 16/07/2020<br>19:30:00 | Elisa Maria de Sousa Russo         | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_EMENDA2_versaolimpa.docx     | 16/07/2020<br>19:27:09 | Elisa Maria de Sousa Russo         | Aceito |
| Outros                                                    | termoresponsabilidadeAngelina.pdf | 26/06/2020<br>09:22:35 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                                    | termoresponsabilidadeANAPAula.pdf | 26/06/2020<br>09:22:16 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de concordância                                | AnuenciaUNIMED.pdf                | 26/06/2020<br>09:22:01 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaDraKarenUNIMED.pdf        | 26/06/2020<br>09:20:37 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | AssentimentoCONEPliimpo.pdf       | 17/06/2020<br>14:23:54 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                                    | CompendioFINALResubmis.pdf        | 08/06/2020<br>14:34:21 | Cleni Mara Marzocchi Machado       | Aceito |
| Outros                                                    | Aprova_CAPP_final.pdf             | 05/06/2020<br>22:19:45 | Cleni Mara Marzocchi Machado       | Aceito |
| Outros                                                    | Aprovacao_CAPP.pdf                | 02/06/2020<br>20:45:53 | Cleni Mara Marzocchi Machado       | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaJonatanCarvalho.pdf       | 01/06/2020<br>18:47:10 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaVinicius.pdf              | 01/06/2020<br>18:05:10 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaVania.pdf                 | 01/06/2020<br>18:01:30 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaNicola.pdf                | 01/06/2020<br>18:00:48 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaMarcelo.pdf               | 01/06/2020<br>18:00:31 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaLilian.pdf                | 01/06/2020<br>18:00:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaKAMILA.pdf                | 01/06/2020<br>17:59:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaSabelle.pdf               | 01/06/2020<br>17:52:20 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | anuenciaGilberto.docx             | 01/06/2020<br>17:52:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaFabiani.doc               | 01/06/2020<br>17:51:47 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaElisa.pdf                 | 01/06/2020<br>17:51:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de                                             | AnuenciaCassia.pdf                | 01/06/2020             | Cristina Ribeiro de                | Aceito |

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

|                                            |                                         |                        |                                    |        |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|
| Pesquisadores                              | AnuenciaCassia.pdf                      | 17:48:23               | Barros Cardoso                     | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaAugusto.pdf                     | 01/06/2020<br>17:48:03 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaAngelina.pdf                    | 01/06/2020<br>17:47:47 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaAnaPaulaMoraisFernandes.pdf     | 01/06/2020<br>17:47:32 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaThais.pdf                       | 01/06/2020<br>17:47:16 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaNayore.docx                     | 01/06/2020<br>17:47:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaLuanaUfscar.docx                | 01/06/2020<br>17:46:46 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | ANUENCIAJamille.docx                    | 01/06/2020<br>17:46:29 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaIngridCarmona.pdf               | 01/06/2020<br>17:46:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaGiovanna.pdf                    | 01/06/2020<br>17:45:54 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaCaroline.pdf                    | 01/06/2020<br>17:44:10 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaANGELO.pdf                      | 01/06/2020<br>17:42:40 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaAnaFlavia.pdf                   | 01/06/2020<br>17:40:56 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaAnaCarolinaXavier.pdf           | 01/06/2020<br>17:40:31 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaSandra.docx                     | 01/06/2020<br>17:40:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                     | CompendioFINAL.docx                     | 01/06/2020<br>17:39:37 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Folha de Rosto                             | folhaDeRostoNOVAassinada.pdf            | 01/06/2020<br>17:30:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | AnuenciaSANTACASA.pdf                   | 01/06/2020<br>17:29:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                     | Questionario_online_Chamada_Publica.pdf | 01/06/2020<br>17:19:29 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                     | QuestionarioG3G4.pdf                    | 01/06/2020<br>17:17:07 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                     | QuestionarioG1G2.pdf                    | 01/06/2020<br>17:02:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Anuencia_Hospital.pdf                   | 05/04/2020<br>17:32:02 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Infraestrutura.pdf                      | 05/04/2020<br>17:27:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-040

**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

|                             |                          |                        |                                    |        |
|-----------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|
| Infraestrutura              | Infraestrutura.pdf       | 05/04/2020<br>17:27:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | CamillaN.pdf             | 05/04/2020<br>17:23:01 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Anuenciabel.pdf          | 05/04/2020<br>17:08:47 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Anuencia_Omar_equipe.pdf | 05/04/2020<br>17:05:00 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Anuencia_Fernando.pdf    | 05/04/2020<br>17:04:33 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Anuencia_Pedro.pdf       | 05/04/2020<br>17:04:08 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Anuencia_Lucia.pdf       | 05/04/2020<br>17:03:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Anuencia_Cristina.pdf    | 05/04/2020<br>17:03:42 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Anuencia_Carlos.pdf      | 05/04/2020<br>17:03:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Anuencia_Camila.pdf      | 05/04/2020<br>16:59:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

BRASILIA, 28 de Julho de 2020

Assinado por:  
**Jorge Alves de Almeida Venancio**  
(Coordenador(a))

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave: busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes infectados por SARS-COV2

**Pesquisador:** Cristina Ribeiro de Barros Cardoso

**Área Temática:** A critério do CEP

**Versão:** 4

**CAAE:** 30525920.7.0000.5403

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.104.192

**Apresentação do Projeto:**

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas das Informações Básicas da Pesquisa, arquivo PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1564214\_E1.pdf, , gerado na Plataforma Brasil em 17/06/2020.

**DESENHO DO ESTUDO:**

Este estudo visa buscar fatores de suscetibilidade e resistência, assim como biomarcadores da doença causada pelo vírus SARS-COV2, denominada COVID-19. Para tal, serão selecionados participantes saudáveis da comunidade USP (Campus Ribeirão Preto), indivíduos com teste molecular positivo para SARS-COV2 realizados via Unidades Básicas de Saúde do município de Ribeirão Preto e que sejam assintomáticos ou apresentem sintomas leves, [REDACTED] e pacientes provenientes de um hospital privado (Hospital São Paulo) ou outro filantrópico (Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto), da mesma cidade, que serão avaliados clínica e laboratorialmente, para o diagnóstico da doença, pelos médicos responsáveis pelo atendimento. Serão incluídos homens e mulheres, classificados em grupos controles e doentes, conforme diagnóstico laboratorial e gravidade da COVID-19. Após esta categorização, os voluntários [REDACTED] serão divididos em saudáveis com diagnóstico molecular negativo para SARS-COV2 (grupo 1 – G1), assintomáticos ou oligossintomáticos com teste positivo para o

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-040

**UF:** DF **Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4.104.192

vírus (grupo 2 – G2), sintomáticos hospitalizados moderados com diagnóstico positivo (grupo 3 – G3) e sintomáticos hospitalizados graves, também com teste molecular positivo para SARS-COV2 (grupo 4 – G4),

Após a concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos próprios pacientes ou responsáveis, serão coletadas amostras de sangue venoso, saliva ou aspirado de fluido pulmonar para processamento laboratorial referente ao presente projeto de pesquisa

As amostras dos participantes dos grupos G1, G2 serão coletadas apenas uma vez, para a pesquisa. Os pacientes dos grupos G3 e G4, terão sangue, e/ou aspirado de fluido pulmonar (apenas G4) coletados no momento da admissão no hospital e após 48h, repetindo-se a coleta uma vez a cada 7 dias, até o fim do período de internação. As amostras de sangue serão centrifugadas para obtenção de plasma e leucócitos (buffy coat).

No plasma serão quantificadas citocinas por ensaio multiplex, além de eicosanoides, e , e , por espectrometria de massa.

Novas ferramentas biotecnológicas que permitam o estudo das relações entre o vírus, seus alvos celulares e anticorpos serão produzidas. Com estes resultados em conjunto, espera-se compreender mais profundamente a fisiopatologia da COVID-19, assim como estabelecer marcadores de evolução e morbidade da doença.

#### HIPÓTESE

- Os perfis de citocinas, dos eicosanoides, ou outros mediadores imunoendócrinos estão associados à evolução das infecções por SARS-COV2 e participam desses desfechos clínicos.

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 104 192

**METODOLOGIA**

Para esta pesquisa, serão selecionados [redacted] grupos de participantes, conforme a seguir. (G1): indivíduos provenientes da comunidade USP-Campus Ribeirão Preto, com teste molecular pós-swab nasofaríngeo negativo, autodeclarados saudáveis e assintomáticos (controles). (G2): indivíduos provenientes de buscas domiciliares após consulta de prontuários e acesso aos exames realizados pelas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Ribeirão Preto (via sistema Hygia) ou por chamamento público e auto declaração, que sejam assintomáticos ou oligossintomáticos e com resultado positivo para o teste molecular de SARS-COV2. (G3) e (G4): pacientes atendidos em hospital privado/filantrópico da mesma cidade (Hospital São Paulo e Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto), que serão testados (via swab e RT-PCR), avaliados clínica e laboratorialmente para o diagnóstico da doença, pelos médicos responsáveis pelo atendimento. A gravidade da COVID-19 será utilizada como parâmetro para classificação dos grupos G3 e G4 (doentes sintomáticos hospitalizados moderados e graves, respectivamente). [redacted]

[redacted]. Após a concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os indivíduos dos grupos G1, G2 [redacted] serão convidados a responder questionário com informações sócio-demográficas, clínicas, antropométricas e comportamentais (podendo ser realizado presencialmente ou por ligação telefônica/vídeo-chamada). Os dados de G3 e G4 serão obtidos via prontuário hospitalar. Dos [redacted] grupos, serão colhidas amostras de sangue venoso. Exames hematológicos e bioquímicos serão realizados no Serviço de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP) – USP. Será obtida saliva dos grupos G1, G2, G3 [redacted]. Nos pacientes G4, intubados em unidade de tratamento intensivo (UTI), iremos obter o Aspirado de Fluido Pulmonar (AFP), por aspiração via cateter traqueal por um profissional da unidade hospitalar, [redacted] e líquido surfactante. Para os participantes de G1, G2 [redacted] a obtenção de amostras biológicas ocorrerá apenas uma vez durante o projeto. Para G3, a obtenção de sangue e saliva ocorrerá no momento de admissão/confirmação de infecção por SARS-CoV-2 no hospital e após 48h. Os pacientes sintomáticos graves (G4), terão amostra de sangue e AFP colhidas na admissão/confirmação de infecção por SARS-CoV-2 e após 48h, seguido por coletas subsequentes

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-040

**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4.104.192

a cada 7 dias, até o desfecho. O sangue será centrifugado para obtenção de plasma e leucócitos (buffy coat). [REDACTED]

[REDACTED]; [REDACTED]

[REDACTED]. No plasma serão quantificadas citocinas por ensaio multiplex, marcadores proteicos de inflamação além de eicosanoides, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] e metabólitos do metabolismo energético celular por espectrometria de massa. [REDACTED]

Novas ferramentas biotecnológicas que permitam o estudo das relações entre o vírus, seus alvos celulares e anticorpos serão produzidas.

**CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Em todos os grupos serão incluídos indivíduos do sexo masculino ou feminino. Os participantes de G1 deverão ser indivíduos assintomáticos e saudáveis. Para G2, os critérios de inclusão envolverão diagnóstico molecular positivo para o vírus, sintomatologia ausente ou leve de COVID-19. Em G3 e G4 serão incluídos indivíduos doentes, com infecção de SARS-COV2 confirmada por diagnóstico molecular e COVID-19 estabelecida moderada ou grave, atendidos no Hospital São Paulo ou Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto em Ribeirão Preto/SP. [REDACTED]

[REDACTED]. Os participantes de G1, G2 [REDACTED] deverão ter idade igual ou superior a 18 anos. Para os grupos G3 e G4 serão incluídos participantes acima de 12 anos.

**CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Para os participantes de G2, G3, G4 [REDACTED] o critério de exclusão será o resultado negativo para o diagnóstico molecular pelo SARS-COV-2. Para os participantes do grupo G1, o critério de exclusão será apenas gravidez. Essas informações serão obtidas do participante por auto-declaração no momento do convite para a pesquisa, obtidas nas respostas ao Questionário Geral proposto.

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVO PRIMÁRIO:**

Determinar, por meio da avaliação da resposta imunológica de pacientes infectados por SARS-

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-040

**UF:** DF **Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4.104.192

COVID-19, potenciais biomarcadores para a evolução grave da COVID-19 e novos alvos terapêuticos.

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED].
- [REDACTED]  
[REDACTED].
- [REDACTED]  
[REDACTED].
- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] dáveis.
- Determinar, por espectrometria de massas de alta resolução (LC-MS/MS), o perfil de produção de eicosanoides, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] e seus derivados metabólitos ativos, como também metabólitos do metabolismo energético celular em plasma de indivíduos infectados nas diferentes apresentações clínicas da COVID-19, em comparação a indivíduos saudáveis.
- Associar os perfis de resposta imunológica e inflamatória determinados com os desfechos clínicos documentados da COVID-19.
- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED].
- [REDACTED]  
[REDACTED].
- [REDACTED]  
[REDACTED].
- [REDACTED]  
[REDACTED].
- [REDACTED]

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 104 192

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**RISCOS**

No momento das coletas de sangue pode haver riscos físicos como dor ou incômodo, formação de hematoma pós-colheita, que serão minimizados por uma escolha boa e criteriosa do local onde será retirado o sangue para que o paciente seja perfurado uma única vez. As amostras para pesquisa dos pacientes hospitalizados serão colhidas apenas quando se fizerem necessárias outras coletas para realização de exames laboratoriais de rotina, para acompanhamento do estado de saúde dos pacientes dos grupos mais graves, G3 e G4.

**BENEFÍCIOS**

Não haverá benefícios diretos para os participantes do projeto; mas, futuramente, havendo confirmação das hipóteses deste trabalho e aceitação dos resultados, os pacientes poderão ser beneficiados durante o acompanhamento médico após o tratamento da doença. O estudo busca promover a análise de futuros marcadores que poderão auxiliar as condutas clínicas e terapêuticas para o tratamento da infecção e sequelas provocados pela COVID-19. Sabendo do potencial imunomodulador do sistema [REDACTED], dos eicosanóides, [REDACTED], é plausível supor que o entendimento dessas interações possa ser utilizado como ferramenta futura para o desenvolvimento de novos tratamentos para esta doença. Com a junção dos dados clínicos e laboratoriais, esperamos encontrar biomarcadores que possam diferenciar indivíduos saudáveis de assintomáticos portadores do vírus, assim como doentes sintomáticos hospitalizados não graves de doentes sintomáticos hospitalizados graves. Além disso, dentre os benefícios do estudo está a possibilidade identificarmos determinantes importantes da evolução da doença.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Emenda 1:

Devido a características inerentes à própria pandemia, como a evolução dos quadros graves e o crescente número de pacientes acometidos pela COVID-19 leve em nosso município, o projeto original foi ampliado. Dentre as principais alterações, destacam-se:

- a inclusão de novos grupos de estudos (especialmente pacientes com sintomas leves ou

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4.104.192

), que serão provenientes de testes realizados via Unidades Básicas de Saúde do município.

- a inclusão de novo centro hospitalar adicional, para coleta de amostras de pacientes com quadros moderados ou graves (Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto)
- a inclusão de novos tipos de amostras coletadas ( ) aspirado de fluido pulmonar)
- a inclusão de novas metodologias para trabalho das novas amostras, incluindo exames laboratoriais de rotina (bioquímicos e hematológicos), dentre outras.
- a inclusão de novos pesquisadores, para atuarem no projeto, agora maior e ampliado.

Os documentos alterados na presente emenda foram:

1. PROJETO DETALHADO:

Razão para as alterações:

- a inclusão de novos grupos de estudos (especialmente pacientes com sintomas leves ( )), que serão provenientes de testes realizados via Unidades Básicas de Saúde do município.
- a inclusão de novo centro hospitalar adicional, para coleta de amostras de pacientes com quadros moderados ou graves (Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto)
- a inclusão de novos tipos de amostras coletadas ( ) aspirado de fluido pulmonar)
- a inclusão de novas metodologias para trabalho das novas amostras, incluindo exames laboratoriais de rotina (bioquímicos e hematológicos), dentre outras.
- a inclusão de novos pesquisadores, para atuarem no projeto, agora maior e ampliado.

Arquivos: ProjCOVID\_ADENDO\_FINAL.pdf

Carta\_Encaminhamento\_CEP.pdf;

CompendioFINAL.docx; CompendioFINALResubmis.pdf;

Questionario\_online\_Chamada\_Publica.pdf;

QuestionarioG3G4.pdf; QuestionarioG1G2G5.pdf

2. TERMO DE CONSENTIMENTO / ASSENTIMENTO:

AssentimentoCONEPlimpo.pdf

AssentimentoCONEPmarcado.pdf

TCLEPendenciaCONEPlimpo.docx

TCLEPendenciaCONEPmarcado.docx

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4.104.192

3. INCLUSÃO DE CENTROS PARTICIPANTES:

- Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto

Responsável: Ana Paula Morais Fernandes

- Centro de Ciências Biológicas e da Saúde UFSCar - Universidade Federal de São Carlos

Responsável: Sandra Regina Costa Maruyama

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - HCFMRP USP

Responsável: Isabel Kinney Ferreira de Miranda Santos

4. CRONOGRAMA:

Cronograma\_de\_exec.docx

5. FOLHA DE ROSTO:

folhaDeRostoNOVAassinada.pdf

6. DECLARAÇÕES:

Aprova\_CAPP\_final.pdf; Aprovacao\_CAPP.pdf; AnuencijaJonatanCarvalho.pdf; ; HygiaVigilanciaEpidemiologica.pdf; AnuencijaVinicius.pdf; AnuencijaVania.pdf; AnuencijaNicola.pdf; AnuencijaLilian.pdf; AnuencijaKAMILA.pdf; AnuencijaIsabelle.pdf; anuencijaGilberto.docx; AnuencijaFabiani.doc; AnuencijaElisa.pdf; AnuencijaCassia.pdf; AnuencijaAugusto.pdf; AnuencijaAngelina.pdf; AnuencijaAnaPaulaMoraisFernandes.pdf; AnuencijaThais.pdf; AnuencijaNayore.docx; AnuencijaLuanaUfscar.docx; ANUENCIAJamille.docx; AnuencijaIngridCarmona.pdf; AnuencijaGiovanna.pdf; AnuencijaCaroline.pdf; AnuencijaANGELO.pdf; AnuencijaAnaFlavia.pdf; AnuencijaAnaCarolinaXavier.pdf; AnuencijaSandra.docx; ANAPAULA\_termo\_responsabilidade.pdf; Angelina\_termo\_responsabilidade.pdf; AnuencijaSANTACASA.pdf

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Recomendações:**

Verificar item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 104 192

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram identificados óbices éticos nesta emenda.

**Considerações Finais a critério da CONEP:**

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                                            | Arquivo                               | Postagem            | Autor                              | Situação |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1564214_E1.pdf | 17/06/2020 14:24:47 |                                    | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | AssentimentoCONEPlimpo.pdf            | 17/06/2020 14:23:54 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | AssentimentoCONEPmarcado.pdf          | 17/06/2020 14:23:33 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEPendenciaCONEPlimpo.docx          | 17/06/2020 14:19:43 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEPendenciaCONEPmarcado.docx        | 17/06/2020 14:19:25 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Cronograma                                                | Cronograma_de_exec.docx               | 17/06/2020 14:18:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Outros                                                    | CompendioFINALResubmis.pdf            | 08/06/2020 14:34:21 | Cleni Mara Marzocchi Machado       | Aceito   |
| Outros                                                    | Aprova_CAPP_final.pdf                 | 05/06/2020 22:19:45 | Cleni Mara Marzocchi Machado       | Aceito   |
| Outros                                                    | Aprovacao_CAPP.pdf                    | 02/06/2020 20:45:53 | Cleni Mara Marzocchi Machado       | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaJonatanCarvalho.pdf           | 01/06/2020 18:47:10 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Outros                                                    | HygiaVigilanciaEpidemiologica.pdf     | 01/06/2020 18:38:58 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-040

**UF:** DF **Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4.104.192

|                                                 |                                     |                        |                                       |        |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------|---------------------------------------|--------|
| Projeto Detalhado /<br>Brochura<br>Investigador | ProjCOVID_ADENDO_FINAL.pdf          | 01/06/2020<br>18:35:31 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaVinicius.pdf                | 01/06/2020<br>18:05:10 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaVania.pdf                   | 01/06/2020<br>18:01:30 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaNicola.pdf                  | 01/06/2020<br>18:00:48 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaLilian.pdf                  | 01/06/2020<br>18:00:14 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaKAMILA.pdf                  | 01/06/2020<br>17:59:55 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaSabelle.pdf                 | 01/06/2020<br>17:52:20 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | anuenciaGilberto.docx               | 01/06/2020<br>17:52:04 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaFabiani.doc                 | 01/06/2020<br>17:51:47 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaElisa.pdf                   | 01/06/2020<br>17:51:12 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaCassia.pdf                  | 01/06/2020<br>17:48:23 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaAugusto.pdf                 | 01/06/2020<br>17:48:03 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaAngelina.pdf                | 01/06/2020<br>17:47:47 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaAnaPaulaMoraisFernandes.pdf | 01/06/2020<br>17:47:32 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaThais.pdf                   | 01/06/2020<br>17:47:16 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaNayore.docx                 | 01/06/2020<br>17:47:04 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaLuanaUfscar.docx            | 01/06/2020<br>17:46:46 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | ANUENCIAJamille.docx                | 01/06/2020<br>17:46:29 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaIngridCarmona.pdf           | 01/06/2020<br>17:46:12 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaGiovanna.pdf                | 01/06/2020<br>17:45:54 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaCaroline.pdf                | 01/06/2020<br>17:44:10 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaANGELO.pdf                  | 01/06/2020<br>17:42:40 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de<br>Pesquisadores                  | AnuenciaAnaFlavia.pdf               | 01/06/2020<br>17:40:56 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 104 192

|                                                   |                                         |                        |                                    |        |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaAnaCarolinaXavier.pdf           | 01/06/2020<br>17:40:31 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaSandra.docx                     | 01/06/2020<br>17:40:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                            | CompendioFINAL.docx                     | 01/06/2020<br>17:39:37 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável | Carta_Encaminhamento_CEP.pdf            | 01/06/2020<br>17:34:46 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                            | ANAPAUULA_termino_responsabilidade.pdf  | 01/06/2020<br>17:32:46 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                            | Angelina_termino_responsabilidade.pdf   | 01/06/2020<br>17:31:05 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Folha de Rosto                                    | folhaDeRostoNOVAassinada.pdf            | 01/06/2020<br>17:30:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura        | AnuenciaSANTACASA.pdf                   | 01/06/2020<br>17:29:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                            | Questionario_online_Chamada_Publica.pdf | 01/06/2020<br>17:19:29 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                            | QuestionarioG3G4.pdf                    | 01/06/2020<br>17:17:07 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                            | QuestionarioG1G2.pdf                    | 01/06/2020<br>17:02:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura        | Anuencia_Hospital.pdf                   | 05/04/2020<br>17:32:02 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura        | Infraestrutura.pdf                      | 05/04/2020<br>17:27:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | CamillaN.pdf                            | 05/04/2020<br>17:23:01 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaIsabel.pdf                      | 05/04/2020<br>17:08:47 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | Anuencia_Omar_equipe.pdf                | 05/04/2020<br>17:05:00 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | Anuencia_Fernando.pdf                   | 05/04/2020<br>17:04:33 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | Anuencia_Pedro.pdf                      | 05/04/2020<br>17:04:08 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | Anuencia_Lucia.pdf                      | 05/04/2020<br>17:03:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | Anuencia_Cristina.pdf                   | 05/04/2020<br>17:03:42 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | Anuencia_Carlos.pdf                     | 05/04/2020<br>17:03:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-040

**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4.104.192

|                                                                       |                             |                        |                                    |        |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|
| Declaração de Pesquisadores                                           | Anuencia_Camila.pdf         | 05/04/2020<br>16:59:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | criacao_biorrepositorio.pdf | 05/04/2020<br>16:56:03 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

BRASILIA, 23 de Junho de 2020

---

**Assinado por:**  
**Jorge Alves de Almeida Venancio**  
**(Coordenador(a))**

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave: busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes infectados por SARS-COV2

**Pesquisador:** Cristina Ribeiro de Barros Cardoso

**Área Temática:** A critério do CEP

**Versão:** 2

**CAAE:** 30525920.7.0000.5403

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 3.999.280

**Apresentação do Projeto:**

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa ("PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1533140.pdf", gerado em 25/04/2020).

**INTRODUÇÃO**

A maioria significativa dos casos de COVID-19 que cursa com complicações tem ocorrido em pacientes homens, idosos e/ou que já se apresentavam com doenças de base<sup>1,2</sup>, que inclui obesidade e síndrome metabólica, cuja incidência é alta no Brasil<sup>3</sup>. Também já é sabido que os casos com complicações graves apresentam a "tempestade de citocinas"<sup>4,5</sup>, sendo a base da terapia proposta que emprega hidroxicloroquina<sup>6</sup>. A transição em curso da incidência do COVID-19 da população chinesa e europeia para a população das Américas representa uma oportunidade para avaliar comparativamente diversos aspectos dos perfis imunes das populações e os respectivos desfechos clínicos. Essas populações apresentam perfis sócio-econômicos, culturais e epidemiológicos distintos que afetam sobremaneira alguns aspectos da imunidade<sup>7</sup> que propomos estudar, [REDACTED] além de mediadores anti ou pró-inflamatórios e o entendimento da maior gravidade de COVID-19 [REDACTED]. [REDACTED]

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-040

**UF:** DF **Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br



COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 3.999.280

[REDACTED]

[REDACTED] Perfis de mediadores lipídicos, [REDACTED] Estudos recentes mostraram que os mediadores lipídicos, prostaglandina E2 (PGE2) e leucotrieno B4 (LTB4), de maneira oposta regulam a produção da citocina inflamatória IL-1, no escorpionismo, e determinam a gravidade do edema pulmonar e a mortalidade. Enquanto PGE2 potencia, o LTB4 inibe, a produção de IL-1, que é uma das citocinas principais no edema pulmonar induzido pela peçonha de escorpião<sup>38</sup>. Além disso, foi mostrado que os receptores TLR da imunidade inata (como TLR2, TLR4), o CD36 e o CD14, regulam a produção destes eicosanoides<sup>39,40</sup>. Também foi mostrado que células mononucleares do sangue circulante de humanos (PBMC) produzem IL-1 quando estimuladas pela peçonha de escorpião, e que o uso de anti-inflamatórios como indometacina ou dexametasona, inibem de modo distinto a produção da IL-140. No entanto, nada se sabe sobre a regulação por eicosanoides, das citocinas entre elas a IL-1, que possivelmente estão presentes na tempestade de citocinas em pacientes com COVID-19, mediando o edema pulmonar. [REDACTED]

[REDACTED]

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 3.999.280

[REDACTED]

HIPÓTESES

- [REDACTED].
- [REDACTED].
- Os perfis de citocinas, dos eicosanoides, [REDACTED] estão associados à evolução das infecções por SARS-COV2 e participam desses desfechos clínicos.

METODOLOGIA

Participarão deste estudo pacientes infectados com o vírus SARS-COV2, com diagnóstico molecular confirmado e apresentação clínica da COVID19, assim como os respectivos controles. Serão selecionados participantes provenientes da comunidade USP-Campus Ribeirão Preto (controles, grupo 1 – G1 e grupo 2 – G2) e pacientes (grupo 3 – G3 e grupo 4 – G4), atendidos em um hospital privado da mesma cidade (Hospital São Paulo). Serão incluídos homens e mulheres, acima de 18 anos, nos grupos G1 e G2, enquanto que nos grupos G3 e G4 serão incluídos participantes acima de 12 anos. A categorização dos participantes nos diferentes grupos será realizada conforme resultados dos testes diagnósticos moleculares e gravidade da COVID-19. Os indivíduos aparentemente saudáveis (conforme auto-declaração) e assintomáticos provenientes da

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 3.999.280

comunidade USP serão testados e alocados em G1 (diagnóstico molecular negativo para SARS-COV2) ou G2 (diagnóstico molecular positivo para o novo coronavírus). Os grupos G3 e G4 corresponderão a doentes sintomáticos hospitalizados com COVID-19 (não graves) e sintomáticos hospitalizados graves, respectivamente. Todos deverão ter diagnóstico molecular positivo para SARS-COV2. O trabalho contará com a colaboração de médicos do Hospital São Paulo Dr. José Joaquim Ribeiro da Rocha, Dr. Omar Feres, Dr. Marley Ribeiro Feitosa, Dr. Rogério Serafim Parra e Dr. Fernando Crivelenti Vilar. Estes médicos serão responsáveis pela seleção, avaliação clínica e acompanhamento dos pacientes, que serão classificados de acordo com critérios de inclusão e exclusão e serão convidados para participar desse estudo, com assinatura do TCLE. Almeja-se um total de 400 participantes para este estudo, sendo alocados 100 por grupo (G1, G2, G3 ou G4). Será colhida amostra de sangue venoso (10 mililitros para os grupos controles G1 e G2 ou 5 mililitros para os grupos sintomáticos G3 e G4, a cada coleta), para processamento laboratorial referente à pesquisa. Será obtida apenas uma amostra de cada participante dos grupos controles G1 e G2, que será utilizada para o diagnóstico molecular da infecção e pesquisa. Os indivíduos alocados no grupo 3 (G3) terão sangue colhido no momento de admissão no hospital e após 48h. Os pacientes sintomáticos graves (G4), terão amostra de sangue colhida na admissão e após 48h, seguido por coletas subsequentes a cada 7 dias, até o fim do período de internação. O sangue será colhido por profissionais habilitados para tal, indicados pelo hospital. Para os pacientes dos grupos G3 e G4, as intervenções para obtenção das amostras de pesquisa serão realizadas apenas durante punção venosa já previamente solicitada pela equipe médica, para realização de exames de rotina dos pacientes internados. As amostras chegarão ao laboratório na FCFRP/USP para os ensaios propostos sem identificação nominal do paciente, que será identificado apenas por um código numérico. Após centrifugação do sangue, parte do plasma será misturada a metanol e parte será inativada imediatamente a 56oC por 30 minutos, para os ensaios subsequentes. Nestas amostras serão determinados [REDACTED], citocinas e biomarcadores lipídicos relacionados à inflamação e regulação da resposta imunológica. [REDACTED]

CRITÉRIO DE INCLUSÃO

Serão incluídos indivíduos doentes, do sexo masculino ou feminino, com infecção confirmada por SARS-COV2, por diagnóstico molecular, com COVID estabelecida, atendidos no Hospital São Paulo em Ribeirão Preto/SP.

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

Página 05 de 10

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 3 999 280

Para os participantes dos grupos controles (G1 e G2), serão incluídos indivíduos assintomáticos, saudáveis, com idade igual ou maior de 18 anos.

Para os grupos G3 e G4 serão incluídos participantes acima de 12 anos.

**CRITÉRIO DE EXCLUSÃO**

Para os participantes dos grupos controles (G1 e G2), os critérios de exclusão serão gravidez, apresentar sinais ou sintomas de doenças infecciosas, inflamatórias, crônicas ou autoimunes e uso de medicamentos anti-inflamatórios ou imunossupressores, além de terapia hormonal. Essas informações serão obtidas do participante por auto-declaração no momento do convite para a pesquisa. Para os pacientes atendidos no Hospital São Paulo em Ribeirão Preto/SP (G3 e G4), o critério de exclusão será o resultado negativo para o diagnóstico molecular pelo SARS-COV-2.

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVO PRIMÁRIO**

Determinar, por meio da avaliação da resposta imunológica de pacientes infectados por SARS-COV2, potenciais biomarcadores para a evolução grave da COVID-19 e novos alvos terapêuticos.

**OBJETIVO SECUNDÁRIO**

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Determinar, por espectrometria de massas de alta resolução (LC-MS/MS), o perfil de produção de eicosanóides, [REDACTED], [REDACTED] e seus derivados metabólitos ativos em plasma de indivíduos infectados nas diferentes apresentações clínicas da COVID-19, em comparação a indivíduos saudáveis.
- Associar os perfis de resposta imunológica e inflamatória determinados com os desfechos clínicos documentados da COVID-19.
- [REDACTED]

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 3.999.280

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**RISCOS**

No momento das coletas de sangue pode haver riscos físicos como dor ou incômodo que serão minimizados por uma escolha boa e criteriosa do local onde será retirado o sangue para que o paciente seja perfurado uma única vez. As amostras para pesquisa serão colhidas apenas quando se fizerem necessárias outras coletas para realização de exames laboratoriais de rotina, para acompanhamento do estado de saúde dos pacientes.

**BENEFÍCIOS**

Não haverá benefícios diretos para os participantes do projeto. Mas futuramente, havendo confirmação das hipóteses deste trabalho e aceitação dos resultados, os pacientes poderão ser beneficiados durante o acompanhamento médico após o tratamento da doença. O estudo busca promover a análise de futuros marcadores que poderão auxiliar as condutas clínicas e terapêuticas para o tratamento da infecção e sequelas provocados pela COVID-19. Sabendo do potencial imunomodulador [REDACTED], dos eicosanoides, [REDACTED], é plausível supor que o entendimento dessas interações possa ser utilizado como ferramenta futura para o desenvolvimento de novos tratamentos para esta doença. Com a junção dos dados clínicos e laboratoriais, esperamos encontrar biomarcadores que possam diferenciar indivíduos saudáveis de assintomáticos portadores do vírus, assim como doentes sintomáticos hospitalizados não graves de doentes sintomáticos hospitalizados graves. Além disso, dentre os benefícios do estudo está a possibilidade identificarmos determinantes importantes da evolução da doença.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Quanto ao protocolo destaca-se:

- I. Desfecho primário: Correlação entre os desfechos clínicos e imunológicos na evolução da COVID-19.
- II. Desfecho secundário: Identificação de biomarcadores e potenciais alvos terapêuticos para a COVID-19 grave.
- III. Cronograma de execução: 13.04.2020 a 31.07.2020: coleta das amostras, separação de leucócitos, inativação e congelamento de plasma; 01.08.2020 a 31.12.2020: coleta das amostras, separação de leucócitos, inativação e congelamento de plasma. [REDACTED];

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 3.999.280

01.01.2021 a 31.07.2021: Espectrometria de massa para eicosanoides [REDACTED];  
01.08.2021 a 31.12.2021: [REDACTED]. Análise dos dados.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Análise da resposta ao parecer nº 3.974.467 emitido em 16/04/2020:

1. Quanto ao documento "Termo\_de\_assentimento.pdf", postado em 05/04/2020, foi apresentado um único Termo de Assentimento a ser aplicado para todos os participantes menores de 18 anos, faixa etária ampla e que engloba crianças e adolescentes com diferentes níveis de compreensão e maturidade neuropsíquica e emocional. Considerando que esse Termo deve ser elaborado pelo pesquisador em linguagem acessível à compreensão dos participantes da pesquisa, EM SUAS DIFERENTES FAIXAS ETÁRIAS, não é adequado apresentar somente um único modelo de Termo de Assentimento para todos os participantes menores de 18 anos. Sendo assim, solicita-se a apresentação de Termos de Assentimento elaborados em linguagem acessível à compreensão das diferentes faixas etárias dos indivíduos a serem recrutados para a pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item II.2). Podem ser utilizados argumentos gráficos como desenhos, personagens, histórias ilustrativas, para que a criança compreenda, em linguagem apropriada, a importância, os procedimentos e os objetivos da pesquisa.

RESPOSTA: Conforme solicitado, apresento novo termo de assentimento para participantes com idade entre 12 e 18 anos, assim como projeto modificado em relação à idade dos mesmos, que foi alterada para acima de 12 anos, nos grupos G3 e G4 (vide novo projeto anexado). Além disso, a data de início do projeto foi postergada para 01/05/2020.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

**Considerações Finais a critério da CONEP:**

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 3.999.280

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                                            | Arquivo                                       | Postagem               | Autor                              | Situação |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1533140.pdf | 25/04/2020<br>10:09:04 |                                    | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | NovoAssentimento.pdf                          | 25/04/2020<br>10:00:18 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Recurso Anexado pelo Pesquisador                          | RespostasPARECER.pdf                          | 25/04/2020<br>09:59:51 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | NovoProjetoCOVIDCEP.pdf                       | 25/04/2020<br>09:59:36 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Cronograma                                                | NovoCronograma.pdf                            | 25/04/2020<br>09:58:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Folha de Rosto                                            | Folha_de_rosto_assinada.pdf                   | 05/04/2020<br>22:52:49 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                | Anuencia_Hospital.pdf                         | 05/04/2020<br>17:32:02 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                | Infraestrutura.pdf                            | 05/04/2020<br>17:27:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | CamillaN.pdf                                  | 05/04/2020<br>17:23:01 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_COVID_FINAL.pdf                          | 05/04/2020<br>17:15:46 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_CONTROLES_FINAL.pdf                      | 05/04/2020<br>17:15:31 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | Anuencialabel.pdf                             | 05/04/2020<br>17:08:47 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | Anuencia_Omar_equipe.pdf                      | 05/04/2020<br>17:05:00 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | Anuencia_Fernando.pdf                         | 05/04/2020<br>17:04:33 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | Anuencia_Pedro.pdf                            | 05/04/2020<br>17:04:08 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | Anuencia_Lucia.pdf                            | 05/04/2020<br>17:03:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | Anuencia_Cristina.pdf                         | 05/04/2020<br>17:03:42 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | Anuencia_Carlos.pdf                           | 05/04/2020<br>17:03:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 3.999.280

|                                                                       |                             |                        |                                    |        |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|
| Declaração de Pesquisadores                                           | Anuencia_Camila.pdf         | 05/04/2020<br>16:59:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | criacao_biorrepositorio.pdf | 05/04/2020<br>16:56:03 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |

**Situação do Parecer:**

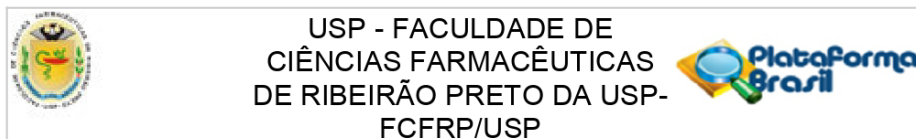
Aprovado

BRASILIA, 30 de Abril de 2020

---

**Assinado por:**  
**Jorge Alves de Almeida Venancio**  
**(Coordenador(a))**

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



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave: busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes infectados por SARS-COV2

**Pesquisador:** Cristina Ribeiro de Barros Cardoso

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 30525920.7.0000.5403

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.134.068

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de solicitação de emenda ao protocolo de pesquisa (Emenda nº2), justificada pelos pesquisadores que devido a características inerentes à própria pandemia e, especialmente à necessidade de ampliação das coletas de pacientes hospitalizados, o projeto original foi ampliado. Dentre as principais alterações, destacam-se:

- a inclusão de novo centro hospitalar adicional, para coleta de amostras de pacientes com quadros moderados ou graves (Hospital UNIMED de Ribeirão Preto);
- a inclusão de novo tipo de amostra armazenada no biorrepositório (aspirado de fluido pulmonar);
- a inclusão de novos pesquisadores, para atuarem no projeto, agora ampliado (Dra Karen Morejón – Hospital UNIMED e Dr. Marcelo Baruffi – FCFRP/USP).

#### Objetivo da Pesquisa:

Os objetivos não foram modificados em relação à versão anterior do protocolo e conforme consta no formulário PB Informações Básicas são:

Objetivo Primário:

Determinar, por meio da avaliação da resposta imunológica de pacientes infectados por SARS-COV2, potenciais biomarcadores para a evolução

**Endereço:** Aven da do Café s/nº  
**Bairro:** Monte Alegre **CEP:** 14.040-903  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3315-4213 **Fax:** (16)3315-4892 **E-mail:** cep@fcrp.usp.br



USP - FACULDADE DE  
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
DE RIBEIRÃO PRETO DA USP-  
FCFRP/USP



Continuação do Parecer 4 134 068

grave da COVID-19 e novos alvos terapêuticos.

Objetivo Secundário:

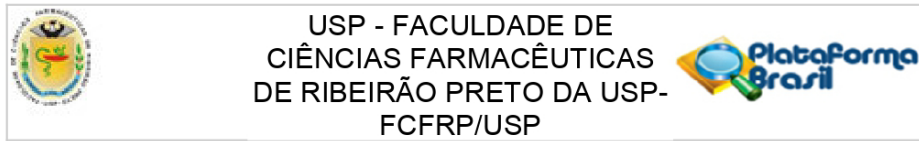
- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] perfil de produção de eicosanoides, [REDACTED] e seus derivados metabólitos ativos, como também metabólitos do metabolismo energético celular em plasma de indivíduos infectados nas diferentes apresentações clínicas da COVID-19, em comparação a indivíduos saudáveis; - Associar os perfis de resposta imunológica e inflamatória determinados com os desfechos clínicos documentados da COVID-19; - [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED].

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

A descrição dos riscos e benefícios não foi modificada em relação à versão anterior do protocolo e conforme consta no formulário PB Informações Básicas são:

**Endereço:** Aven da do Café s/nº  
**Bairro:** Monte Alegre **CEP:** 14.040-903  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3315-4213 **Fax:** (16)3315-4892 **E-mail:** cep@fcrp.usp.br

Página 02 de 07



Continuação do Parecer 4 134 068

**Riscos:**

No momento das coletas de sangue pode haver riscos físicos como dor ou incômodo, formação de hematoma pós-colheita, que serão minimizados por uma escolha boa e criteriosa do local onde será retirado o sangue para que o paciente seja perfurado uma única vez. As amostras para pesquisa dos pacientes hospitalizados serão colhidas apenas quando se fizerem necessárias outras coletas para realização de exames laboratoriais de rotina, para acompanhamento do estado de saúde dos pacientes dos grupos mais graves, G3 e G4.

**Benefícios:**

Não haverá benefícios diretos para os participantes do projeto; mas, futuramente, havendo confirmação das hipóteses deste trabalho e aceitação dos resultados, os pacientes poderão ser beneficiados durante o acompanhamento médico após o tratamento da doença. O estudo busca promover a análise de futuros marcadores que poderão auxiliar as condutas clínicas e terapêuticas para o tratamento da infecção e sequelas provocados pela COVID-19. Sabendo do potencial imunomodulador do sistema [REDACTED], dos eicosanoides, [REDACTED]

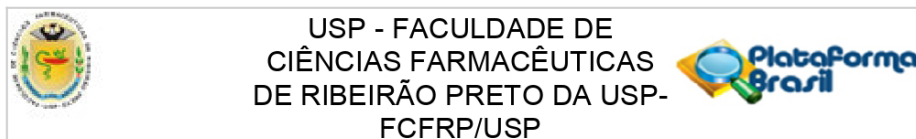
[REDACTED] na resposta imunológica, é plausível supor que o entendimento dessas interações possa ser utilizado como ferramenta futura para o desenvolvimento de novos tratamentos para esta doença. Com a junção dos dados clínicos e laboratoriais, esperamos encontrar biomarcadores que possam diferenciar indivíduos saudáveis de assintomáticos portadores do vírus, assim como doentes sintomáticos hospitalizados não graves de doentes sintomáticos hospitalizados graves. Além disso, dentre os benefícios do estudo está a possibilidade identificarmos determinantes importantes da evolução da doença.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Devido a características inerentes à própria pandemia e, especialmente à necessidade de ampliação das coletas de pacientes hospitalizados, o projeto original foi ampliado. Dentre as principais alterações, destacam-se: • a inclusão de novo centro hospitalar adicional, para coleta de amostras de pacientes com quadros moderados ou graves (Hospital UNIMED de Ribeirão Preto) • a inclusão de novo tipo de amostra armazenada no biorrepositório (aspirado de fluido pulmonar) • a inclusão de novos pesquisadores, para atuarem no projeto, agora ampliado (Dra Karen Morejón – Hospital UNIMED e Dr. Marcelo Baruffi – FCFRP/USP).

**Endereço:** Aven da do Café s/nº  
**Bairro:** Monte Alegre **CEP:** 14.040-903  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3315-4213 **Fax:** (16)3315-4892 **E-mail:** cep@fcrp.usp.br

Página 03 de 07



Continuação do Parecer 4 134 068

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Documentos apresentados para a apreciação da Emenda nº2:

- Carta\_Encaminhamento\_ADENDO2.pdf: com justificada circunstanciada para a emenda.
- termoresponsabilidadeAngelina.pdf
- termoresponsabilidadeANAPAula.pdf
- AnuenciaUNIMED.pdf: assinada pelo diretor presidente do Hospital Unimed de Ribeirão Preto;
- TCLE\_ADENDO2.docx: com destaque para a inclusão sobre a autorização para a guarda da sobra "de aspirado de pulmão" além da sobra de sangue já prevista em versão anterior do TCLE;
- ProjCOVID\_ADENDO2.pdf: contendo em destaque a inclusão do Hospital Unimed, a participação da Dra. Karen Morejon e do Prof. Dr Marcelo Baruffi; a inclusão do material aspirado pulmonar.
- AnuenciaDraKarenUNIMED.pdf
- criacao\_biorrepositorioADENDO2.pdf: contendo em destaque a inclusão do aspirado pulmonar a ser armazenado no biorrepositório;
- Cronograma\_de\_execADENDO2.pdf

**Recomendações:**

Ver item Conclusões ou Pendências.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

A solicitação da Emenda nº2 está justificada e documentada de modo a atender os aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Tramitação prioritária por solicitação da CONEP - SARS-COV-2 (COVID-19)

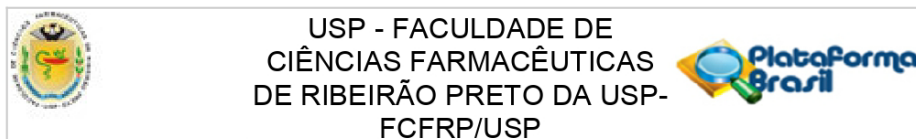
**O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                                    | Arquivo                               | Postagem               | Autor                              | Situação |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|------------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto                    | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1584077_E2.pdf | 26/06/2020<br>09:46:16 |                                    | Aceito   |
| Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável | Carta_Encaminhamento_ADENDO2.pdf      | 26/06/2020<br>09:40:24 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Outros                                            | termoresponsabilidadeAngelina.pdf     | 26/06/2020             | Cristina Ribeiro de                | Aceito   |

**Endereço:** Aven da do Café s/nº  
**Bairro:** Monte Alegre **CEP:** 14.040-903  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3315-4213 **Fax:** (16)3315-4892 **E-mail:** cep@fcrp.usp.br

Página 04 de 07



Continuação do Parecer 4 134 068

|                                                                       |                                    |                        |                                    |        |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|
| Outros                                                                | termoresponsabilidadeAngelina.pdf  | 09:22:35               | Barros Cardoso                     | Aceito |
| Outros                                                                | termoresponsabilidadeANAPAula.pdf  | 26/06/2020<br>09:22:16 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de concordância                                            | AnuenciaUNIMED.pdf                 | 26/06/2020<br>09:22:01 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência             | TCLE_ADENDO2.docx                  | 26/06/2020<br>09:21:41 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                             | ProjCOVID_ADENDO2.pdf              | 26/06/2020<br>09:20:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                           | AnuenciaDraKarenUNIMED.pdf         | 26/06/2020<br>09:20:37 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco | criacao_biorrepositorioADENDO2.pdf | 26/06/2020<br>09:20:11 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Cronograma                                                            | Cronograma_de_execADENDO2.pdf      | 26/06/2020<br>09:19:44 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência             | AssentimentoCONEPlimpo.pdf         | 17/06/2020<br>14:23:54 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                                                | CompendioFINALResubmis.pdf         | 08/06/2020<br>14:34:21 | Cleni Mara Marzocchi Machado       | Aceito |
| Outros                                                                | Aprova_CAPP_final.pdf              | 05/06/2020<br>22:19:45 | Cleni Mara Marzocchi Machado       | Aceito |
| Outros                                                                | Aprovacao_CAPP.pdf                 | 02/06/2020<br>20:45:53 | Cleni Mara Marzocchi Machado       | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                           | AnuenciaJonatanCarvalho.pdf        | 01/06/2020<br>18:47:10 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                           | AnuenciaVinicius.pdf               | 01/06/2020<br>18:05:10 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                           | AnuenciaVania.pdf                  | 01/06/2020<br>18:01:30 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                           | AnuenciaNicola.pdf                 | 01/06/2020<br>18:00:48 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                           | AnuenciaMarcelo.pdf                | 01/06/2020<br>18:00:31 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                           | AnuenciaLilian.pdf                 | 01/06/2020<br>18:00:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                           | AnuenciaKAMILA.pdf                 | 01/06/2020<br>17:59:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de                                                         | AnuenciaSabelle.pdf                | 01/06/2020             | Cristina Ribeiro de                | Aceito |

**Endereço:** Aven da do Café s/nº**Bairro:** Monte A egre**CEP:** 14.040-903**UF:** SP**Município:** RIBEIRAO PRETO**Telefone:** (16)3315-4213**Fax:** (16)3315-4892**E-mail:** cep@cfcrp.usp.br

Página 05 de 07



USP - FACULDADE DE  
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
DE RIBEIRÃO PRETO DA USP-  
FCFRP/USP

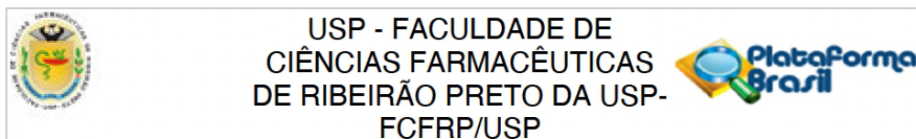


Continuação do Parecer 4 134 068

|                                            |                                         |                        |                                    |        |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|
| Pesquisadores                              | Anuenciasabelle.pdf                     | 17:52:20               | Barros Cardoso                     | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | anuenciaGilberto.docx                   | 01/06/2020<br>17:52:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaFabiani.doc                     | 01/06/2020<br>17:51:47 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaElisa.pdf                       | 01/06/2020<br>17:51:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaCassia.pdf                      | 01/06/2020<br>17:48:23 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaAugusto.pdf                     | 01/06/2020<br>17:48:03 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaAngelina.pdf                    | 01/06/2020<br>17:47:47 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaAnaPaulaMoraisFernandes.pdf     | 01/06/2020<br>17:47:32 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaThais.pdf                       | 01/06/2020<br>17:47:16 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaNayore.docx                     | 01/06/2020<br>17:47:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaLuanaUfscar.docx                | 01/06/2020<br>17:46:46 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | ANUENCIAJamille.docx                    | 01/06/2020<br>17:46:29 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaIngridCarmona.pdf               | 01/06/2020<br>17:46:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaGiovanna.pdf                    | 01/06/2020<br>17:45:54 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaCaroline.pdf                    | 01/06/2020<br>17:44:10 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaANGELO.pdf                      | 01/06/2020<br>17:42:40 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaAnaFlavia.pdf                   | 01/06/2020<br>17:40:56 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaAnaCarolinaXavier.pdf           | 01/06/2020<br>17:40:31 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaSandra.docx                     | 01/06/2020<br>17:40:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                     | CompendioFINAL.docx                     | 01/06/2020<br>17:39:37 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Folha de Rosto                             | folhaDeRostoNOVAassinada.pdf            | 01/06/2020<br>17:30:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | AnuenciaSANTACASA.pdf                   | 01/06/2020<br>17:29:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                     | Questionario_online_Chamada_Publica.pdf | 01/06/2020<br>17:19:29 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |

**Endereço:** Aven da do Café s/nº  
**Bairro:** Monte A egre **CEP:** 14.040-903  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3315-4213 **Fax:** (16)3315-4892 **E-mail:** cep@cfcrp.usp.br

Página 06 de 07



Continuação do Parecer 4 134 068

|                                            |                                |                        |                                    |        |
|--------------------------------------------|--------------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|
| Outros                                     | QuestionarioG3G4.pdf           | 01/06/2020<br>17:17:07 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                     | QuestionarioG1G2[REDACTED].pdf | 01/06/2020<br>17:02:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Anuencia_Hospital.pdf          | 05/04/2020<br>17:32:02 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Infraestrutura.pdf             | 05/04/2020<br>17:27:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | CamillaN.pdf                   | 05/04/2020<br>17:23:01 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaIsabel.pdf             | 05/04/2020<br>17:08:47 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | Anuencia_Omar_equipe.pdf       | 05/04/2020<br>17:05:00 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | Anuencia_Fernando.pdf          | 05/04/2020<br>17:04:33 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | Anuencia_Pedro.pdf             | 05/04/2020<br>17:04:08 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | Anuencia_Lucia.pdf             | 05/04/2020<br>17:03:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | Anuencia_Cristina.pdf          | 05/04/2020<br>17:03:42 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | Anuencia_Carlos.pdf            | 05/04/2020<br>17:03:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | Anuencia_Camila.pdf            | 05/04/2020<br>16:59:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Sim

RIBEIRAO PRETO, 03 de Julho de 2020

Assinado por:  
Cleni Mara Marzocchi Machado  
(Coordenador(a))

|                                |                                            |
|--------------------------------|--------------------------------------------|
| Endereço: Aven da do Café s/nº | CEP: 14.040-903                            |
| Bairro: Monte Alegre           |                                            |
| UF: SP                         | Município: RIBEIRAO PRETO                  |
| Telefone: (16)3315-4213        | Fax: (16)3315-4892 E-mail: cep@fcrp.usp.br |

Página 07 de 07



USP - FACULDADE DE  
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
DE RIBEIRÃO PRETO DA USP-  
FCFRP/USP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave: busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes infectados por SARS-COV2

**Pesquisador:** Cristina Ribeiro de Barros Cardoso

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 30525920.7.0000.5403

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.076.158

#### Apresentação do Projeto:

A presente apreciação trata de solicitação de emenda. Na carta de encaminhamento para justificativa da emenda, a pesquisadora responsável declara que devido a características inerentes à própria pandemia, como a evolução dos quadros graves e o crescente número de pacientes acometidos pela COVID-19 leve no município de Ribeirão Preto, o projeto original foi ampliado. Dentre as principais alterações, destacam-se:

- a inclusão de novos grupos de estudos (especialmente pacientes com sintomas leves ou convalescentes), que serão provenientes de testes realizados via Unidades Básicas de Saúde do município.
- a inclusão de novo centro hospitalar adicional, para coleta de amostras de pacientes com quadros moderados ou graves (Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto)
- a inclusão de novos tipos de amostras coletadas (saliva e aspirado de fluido pulmonar)
- a inclusão de novas metodologias para trabalho das novas amostras, incluindo exames laboratoriais de rotina (bioquímicos e hematológicos), dentre outras.
- a inclusão de novos pesquisadores, para atuarem no projeto, agora maior e ampliado.

**Endereço:** Aven da do Café s/nº

**Bairro:** Monte A egre

**CEP:** 14.040-903

**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3315-4213

**Fax:** (16)3315-4892

**E-mail:** cep@fcrp.usp.br



USP - FACULDADE DE  
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
DE RIBEIRÃO PRETO DA USP-  
FCFRP/USP



Continuação do Parecer 4 076 158

**Objetivo da Pesquisa:**

De acordo com a pesquisadora:

**OBJETIVO PRIMÁRIO:**

Determinar, por meio da avaliação da resposta imunológica de pacientes infectados por SARS-COV2, potenciais biomarcadores para a evolução grave da COVID-19 e novos alvos terapêuticos.

**OBJETIVO SECUNDÁRIO:**

- [REDACTED]

- [REDACTED]

- [REDACTED]

- Determinar, por espectrometria de massas de alta resolução (LC-MS/MS), o perfil de produção de eicosanoides, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] e seus derivados metabólitos ativos, como também metabólitos do metabolismo energético celular em plasma de indivíduos infectados nas diferentes apresentações clínicas da COVID-19, em comparação a indivíduos saudáveis.

- Associar os perfis de resposta imunológica e inflamatória determinados com os desfechos clínicos documentados da COVID-19.

- [REDACTED]

- [REDACTED]

- [REDACTED]

**Endereço:** Aven da do Café s/nº

**Bairro:** Monte Alegre

**CEP:** 14.040-903

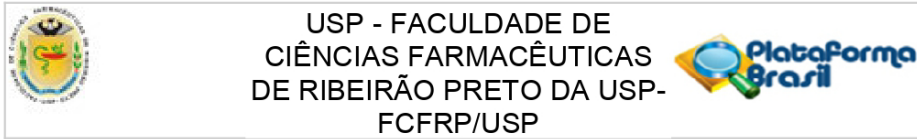
**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3315-4213

**Fax:** (16)3315-4892

**E-mail:** cep@fcrp.usp.br



Continuação do Parecer 4 076 158

- [REDACTED]
- [REDACTED]

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

De acordo com a pesquisadora:

**RISCOS:**

No momento das coletas de sangue pode haver riscos físicos como dor ou incômodo, formação de hematoma pós-colheita, que serão minimizados por uma escolha boa e criteriosa do local onde será retirado o sangue para que o paciente seja perfurado uma única vez. As amostras para pesquisa dos pacientes hospitalizados serão colhidas apenas quando se fizerem necessárias outras coletas para realização de exames laboratoriais de rotina, para acompanhamento do estado de saúde dos pacientes dos grupos mais graves, G3 e G4.

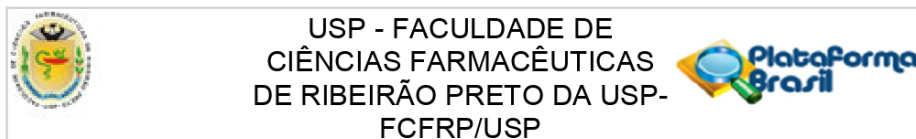
**Acesso aos prontuários:**

Será solicitada aos pacientes autorização para acesso aos seus respectivos prontuários médicos hospitalares, de forma que os pesquisadores possam correlacionar informações como idade, sexo, dias de internação, resultados dos seus exames laboratoriais, clínicos e de imagem, com os resultados da pesquisa. Será também solicitado acesso a relatórios da Vigilância Epidemiológica e ao sistema Hygia, para averiguação dos dados dos participantes testados para SARS-COV2 nas UBS do município de Ribeirão Preto.

**BENEFÍCIOS:**

Não haverá benefícios diretos para os participantes do projeto; mas, futuramente, havendo confirmação das hipóteses deste trabalho e aceitação dos resultados, os pacientes poderão ser beneficiados durante o acompanhamento médico após o tratamento da doença. O estudo busca promover a análise de futuros marcadores que poderão auxiliar as condutas clínicas e terapêuticas para o tratamento da infecção e sequelas provocados pela COVID-19. Sabendo do potencial imunomodulador [REDACTED], dos eicosanoides, [REDACTED] na resposta imunológica, é plausível supor que o entendimento dessas interações possa ser utilizado como ferramenta futura para o desenvolvimento de novos tratamentos para esta doença. Com a junção dos dados clínicos e

**Endereço:** Aven da do Café s/nº  
**Bairro:** Monte A egre **CEP:** 14.040-903  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3315-4213 **Fax:** (16)3315-4892 **E-mail:** cep@fcrp.usp.br



Continuação do Parecer 4 076 158

laboratoriais, esperamos encontrar biomarcadores que possam diferenciar indivíduos saudáveis de assintomáticos portadores do vírus, assim como doentes sintomáticos Hospitalizados não graves de doentes sintomáticos hospitalizados graves. Além disso, dentre os benefícios do estudo está a possibilidade identificarmos determinantes importantes da evolução da doença.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Desenho da pesquisa apresentado pela pesquisadora: Serão selecionados e incluídos homens e mulheres, classificados em grupos controles e doentes, conforme diagnóstico laboratorial e gravidade da COVID-19: - participantes saudáveis da comunidade USP (Campus Ribeirão Preto), - indivíduos com teste molecular positivo para SARS-COV2 realizados via Unidades Básicas de Saúde do município de Ribeirão Preto e que sejam assintomáticos ou apresentem sintomas leves, - além de convalescentes e pacientes provenientes de um hospital privado (Hospital São Paulo) ou outro filantrópico (Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto), da mesma cidade, que serão avaliados clínica e laboratorialmente, para o diagnóstico da doença, pelos médicos responsáveis pelo atendimento. Após esta categorização, os voluntários (100 por grupo) serão divididos em: G1: saudáveis com diagnóstico molecular negativo para SARS-COV2; G2: assintomáticos ou oligossintomáticos com teste positivo para o vírus; G3: sintomáticos hospitalizados moderados com diagnóstico positivo e G4: sintomáticos hospitalizados graves, também com teste molecular positivo para SARS-COV2; [REDACTED]

[REDACTED]. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado pelos pacientes ou responsáveis e serão colhidos: - amostras de sangue venoso, - saliva - ou aspirado de fluido pulmonar - para processamento laboratorial referente ao presente projeto de pesquisa (alguns participantes controles terão também coleta de swab nasofaríngeo para diagnóstico molecular da infecção pelo vírus. G1, G2, [REDACTED]: As amostras serão coletadas apenas uma vez, para a pesquisa. G3 e G4: terão sangue, saliva (apenas G3) coletados no momento da admissão no hospital e após 48h, repetindo-se a coleta uma vez a cada 7 dias, até o fim do período de internação. G4: sangue e aspirado de fluido pulmonar (apenas G4) coletados no momento da admissão no hospital e após 48h, repetindo-se a coleta uma vez a cada 7 dias, até o fim do período de internação. As amostras de sangue serão centrifugadas para obtenção de plasma e leucócitos (buffy coat); [REDACTED]

**Endereço:** Aven da do Café s/nº  
**Bairro:** Monte A egre **CEP:** 14.040-903  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3315-4213 **Fax:** (16)3315-4892 **E-mail:** cep@fcrp.usp.br

Página 04 de 13



USP - FACULDADE DE  
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
DE RIBEIRÃO PRETO DA USP-  
FCFRP/USP



Continuação do Parecer 4 076 158

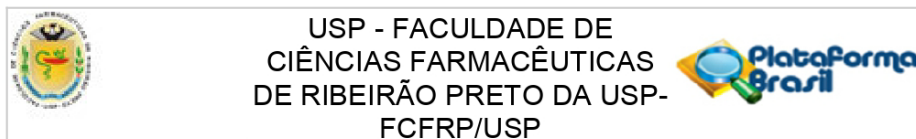
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]. No plasma serão quantificadas citocinas por ensaio multiplex, além de eicosanoides, [REDACTED], [REDACTED], por espectrometria de massa. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]. A pesquisa descreve um número de 500 (quinhentos participantes) divididos em [REDACTED] grupos [REDACTED]. Dependendo do resultado para o coronavírus e dos seus sintomas, o participante deverá doar sangue, saliva, secreção nasal/garganta e/ou pulmonar e participará de um dos seguintes grupos: - GRUPO 1: sangue e saliva; grupo de pessoas CONTROLE NEGATIVO, que são aquelas que não têm o coronavírus. E secreção coletada por cotonete da garganta e do nariz, se o participante não tem exame recente de COVID-19. - GRUPO 2: sangue e saliva; grupo de pessoas POSITIVO ASSINTOMÁTICO ou LEVE, que são aquelas que têm resultado positivo para COVID-19 e apresentam sintomas leves ou nenhum sintoma; - GRUPO 3: sangue e saliva; grupo POSITIVO MODERADO, que são aquelas pessoas que têm resultado positivo para COVID-19 e precisam de internação sem respirador; - GRUPO 4: sangue e fluido aspirado do pulmão; grupo POSITIVO GRAVE, que são aquelas pessoas que têm resultado positivo para COVID-19 e precisam de internação UTI com uso de respirador. - [REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]. Para participar da pesquisa o participante precisa ter mais que 12 anos de idade (para entrar nos grupos 3 ou 4) ou mais que 18 anos para os grupos 1, 2 [REDACTED]. O participante ou um representante poderão assinar o TCLE ou Termo de Assentimento. Como será a participação na pesquisa será: 1º) Responder um questionário, presencialmente ou por telefone. Ficar à vontade para responder honestamente as perguntas, porque as respostas serão mantidas em segredo. As perguntas serão sobre dados pessoais (nome, idade), hábitos de vida (fumo, bebida alcoólica, exercícios físicos), doenças existentes e uso de medicamentos. Neste dia os pesquisadores combinarão o dia e o lugar para colher o material biológico, ou autorizar usar os dados do prontuário médico (quando estiverem internados e impossibilitados de responder perguntas). 2º) Autorizar/doar uma amostra de sangue (16 ml para

Endereço: Aven da do Café s/nº  
Bairro: Monte Alegre CEP: 14.040-903  
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO  
Telefone: (16)3315-4213 Fax: (16)3315-4892 E-mail: cep@fcrp.usp.br

Página 05 de 13



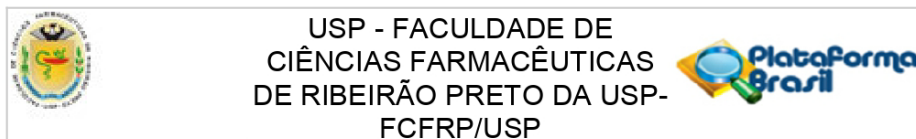
Continuação do Parecer 4 076 158

os participantes do GRUPO 3 ou GRUPO 4 e 28 ml para os GRUPOS 1, 2 ( ). Essa quantidade é igual a duas colheres e meia de sopa ou pouco menos e, se o participante for dos GRUPOS 1, 2, 3 ( ). Se o participante for do GRUPO 4, também doará 20 ml de aspirado de fluido pulmonar, que é uma secreção que os médicos/enfermeiros retiram do pulmão de quem está intubado, para melhorar a respiração (essa secreção é retirada de rotina, independentemente da pesquisa e normalmente é descartada no lixo. Neste caso, será doada à pesquisa). 3º) Autorizar coleta, uma única vez, de secreção do nariz e da garganta com um cotonete, para exame de infecção pelo coronavírus, se o participante for GRUPO 1 e não tiver feito este exame recentemente. As coletas desses materiais biológicos serão realizadas por um profissional capacitado, usando material esterilizado e descartável. O número de vezes que o participante terá que doar material biológico dependerá do grupo que ele estiver: - GRUPOS 1, 2 ( ): participante doará uma única vez. - GRUPOS 3 e 4: participante doará nos seguintes momentos: no dia que estiver internado e receber o diagnóstico POSITIVO para o novo coronavírus, dois dias depois e uma vez por semana até sair do hospital.

**FLUXO DE TRABALHO PARA OS GRUPOS G2 ( )** De forma geral, o fluxo de trabalho será o seguinte: • A) Haverá divulgação pública da pesquisa, via mídias eletrônicas (Facebook, Instagram e Whatsapp), para que participantes potenciais interessados em colaborar se manifestem. • B) Aqueles que tiverem interesse responderão, inicialmente, o formulário eletrônico disponível em <https://pt.surveymonkey.com/r/IMUNOCOVID> (Anexo: Questionário Online), que poderá ser acessado por meio da internet em aparelhos eletrônicos como smartphones, tablets e computadores. • C) Após estas respostas, aqueles que se enquadrarem nos requisitos da pesquisa e aceitarem participar, serão contatados pelo telefone informado no questionário online. • D) Nesta ligação, um pesquisador devidamente capacitado explicará ao participante da pesquisa os seguintes itens, de forma totalmente didática e compreensível: 1. O teor da pesquisa e sua finalidade; 2. Como a pesquisa beneficiará a sociedade; 3. A quantidade de material biológico a ser doada e como o procedimento é realizado; 4. A aplicação de questionário de hábitos, condições de saúde e aferição de sinais vitais. 5. Possíveis desconfortos gerados pelos procedimentos; 6. A não oneração de quaisquer custos para o participante, voluntariedade e ausência de benefícios monetários ou hospitalares por parte dos pesquisadores; 7. Não haverá problemas à continuidade do atendimento médico caso não queira participar. 8. O sigilo absoluto em todos os âmbitos da pesquisa e nosso compromisso com este item; 9. Leitura do TCLE na íntegra e aceite dos termos sem assinatura momentânea; 10. Esclarecimento de eventuais dúvidas e agendamento das coletas e assinatura do TCLE. • E) Após estas explicações e, caso o participante concorde, procederemos à

**Endereço:** Aven da do Café s/nº  
**Bairro:** Monte Alegre **CEP:** 14.040-903  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3315-4213 **Fax:** (16)3315-4892 **E-mail:** cep@fcrp.usp.br

Página 06 de 13



Continuação do Parecer 4 076 158

aplicação de um questionário complementar (Anexo: Questionário Geral). • F) Após a conversa e aplicação do Questionário Geral via telefone, a coleta de material biológico e assinatura do TCLE realizar-se-ão no dia e horário acordados com o participante. Nesta visita domiciliar, algumas observações importantes realizadas em domicílio deverão complementar o preenchimento do Questionário Geral. Alternativamente, será feita outra busca ativa por participantes, independentemente da divulgação em mídias sociais. Para tal, serão avaliados os relatórios gerados pelo setor de Vigilância Epidemiológica da Prefeitura Municipal de Ribeirão Preto e acesso aos prontuários via sistema Hygia (após as devidas autorizações), para localização e contato telefônico com pacientes sabidamente diagnosticados positivos para SARS-COV2, atendidos nas Unidades Básicas de Saúde. Em sequência, os passos da pesquisa serão os mesmos listados acima, nos itens D, E e F. Os participantes do grupo G1 serão recrutados no Campus USP, conforme descrito no projeto de pesquisa, mas também deverão responder às questões do Questionário Geral e serem testados por swab nasofaríngeo para SARS-COV2, caso não apresentem testagem recente para o vírus.

Os questionários compreendem a coleta de dados pessoais e informações clínico-laboratoriais conforme descritos no TCLE.

As amostras de material biológico colhidas serão:

COLETAS DE MATERIAL BIOLÓGICO dos grupos: G1, G2 e [REDACTED]

Sangue - Serão coletados no total 28mL de sangue dos participantes via acesso venoso por um profissional capacitado, sendo:

- 4mL referentes a 1 tubo de citrato de sódio para coagulograma;
- 8ml em 2 tubos (de 4 ml cada) de EDTA para ensaios específicos da pesquisa;
- 4mL em EDTA destinado ao SAC (para hemograma e hemoglobina glicada);
- 4mL em 1 tubo de ativador de coágulo com gel separador, para dosagens bioquímicas;
- 4mL em 1 tubo heparinizado para dosagem de citocinas e outros mediadores
- 4mL em 1 tubo de gel separador de coágulo, também destinado a ensaios específicos da pesquisa.

[REDACTED]

**Endereço:** Aven da do Café s/nº  
**Bairro:** Monte Alegre **CEP:** 14.040-903  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3315-4213 **Fax:** (16)3315-4892 **E-mail:** cep@fcfrp.usp.br

Página 07 de 13



USP - FACULDADE DE  
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
DE RIBEIRÃO PRETO DA USP-  
FCFRP/USP



Continuação do Parecer 4 076 158

COLETAS DE MATERIAL BIOLÓGICO G3 E G4

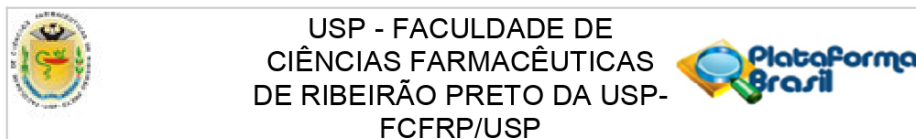
Sangue - Serão coletados no total 16 mL de sangue de pacientes via acesso venoso por um profissional capacitado, sendo:

- 8 mL referentes a 2 tubos de EDTA
- 4 ml em 1 tubo com gel ativador de coágulo
- 4 ml em 1 tubo de heparina

Aspirado de Fluido Pulmonar (AFP) - Estas amostras de fluido pulmonar são obtidas rotineiramente via aspiração por cateter traqueal por profissional capacitado e usualmente descartadas. Portanto, no dia da coleta hospitalar de sangue para a pesquisa, estas amostras de AFP que seriam descartadas, APENAS dos pacientes G4 em estado de intubação, serão acondicionadas em tubos cônicos estéreis para obtenção de macrófagos e estudos do muco. Sendo assim, aproximadamente 20 mL de AFP serão identificados e armazenados em gelo, seguido por encaminhamento ao laboratório para processamento. Esta amostra será obtida apenas uma vez durante o período de internação de G4. O AFP será processado dentro de 2 horas após a coleta e todas as operações serão realizadas em um laboratório NB-2. Após a passagem do AFP em um filtro de células de nylon de 100 µm para remover aglomerados e detritos, o sobrenadante será centrifugado e as células serão ressuspensas em meio completo RPMI 1640 resfriado. Em seguida, as células serão contadas em azul de tripan a 0,4%, centrifugadas e ressuspensas a uma concentração de  $2 \times 10^6$ /ml para posterior utilização.

**Endereço:** Aven da do Café s/nº  
**Bairro:** Monte A egre **CEP:** 14.040-903  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3315-4213 **Fax:** (16)3315-4892 **E-mail:** cep@fcrp.usp.br

Página 08 de 13



Continuação do Parecer 4 076 158

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os seguintes documentos foram anexados: Declarações de Ciência e Compromisso Ético dos Pesquisadores da equipe listados no formulário da Plataforma Brasil; anuência da Santa Casa de Ribeirão Preto; nova versão do projeto; nova versão de TCLE; Declarações de responsabilidade e compromisso sobre devolutiva de exames aos pacientes/voluntários assinadas pelas Profas Dra Angelina Lettiere Viana e Ana Paula Morais Fernandes; nova folha de rosto; compêndio descrevendo os procedimentos e coletas de dados e exames em cada grupo de participantes; questionários para divulgação pública e convite para participar da pesquisa; questionário aos participantes da pesquisa dos grupos G1, G2 e G5; questionário aos participantes da pesquisa dos grupos G3 e G4; Documento nomeado CompendioFINAL, que apresenta detalhadamente o fluxo de trabalho e os exames laboratoriais realizados.

**Recomendações:**

-

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

-

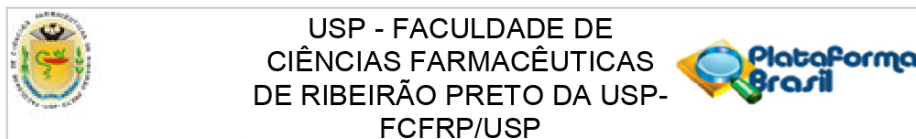
**Considerações Finais a critério do CEP:**

Emenda aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP/USP) em sua 197ª reunião extraordinária, de acordo com o Comunicado SEI/MS-0014765796, de 09 de maio de 2020, que trata das orientações da CONEP para condução de pesquisas e atividade dos CEP durante a pandemia provocada pelo coronavírus SARS-COV-2 (COVID-19), em seu item 2.2.1. "Os demais protocolos de pesquisa relativos ao SARS-COV-2 (COVID-19), que não se enquadram nos novos critérios estabelecidos pela CONEP (item 2.1.), devem ser analisados SOMENTE nos CEP de origem.

Em atendimento às Resoluções vigentes, deverá ser encaminhado ao CEP/FCFRP, através da Plataforma Brasil, o relatório final da pesquisa conforme modelo de Relatório aprovado pelo CEP, bem como comunicada qualquer alteração, intercorrência ou interrupção da mesma. Informamos que, de acordo com a Resolução 466/12, item IV.5, letra d, o TCLE deve "ser elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela (s) pessoa (s) por ele delegada (s), devendo as páginas de assinaturas estar na mesma folha". O TCLE

**Endereço:** Aven da do Café s/nº  
**Bairro:** Monte Alegre **CEP:** 14.040-903  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3315-4213 **Fax:** (16)3315-4892 **E-mail:** cep@fcrp.usp.br

Página 09 de 13



Continuação do Parecer 4 076 158

deve ser apresentado ao participante da pesquisa em documento impresso frente e verso e as assinaturas não devem ficar em folhas separadas do texto do TCLE. Cabe ao pesquisador responsável manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

**O presente projeto, seguiu nesta data para análise da CONEP e só tem o seu início autorizado após a aprovação pela mesma.**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                                            | Arquivo                               | Postagem               | Autor                              | Situação |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------|------------------------------------|----------|
| Outros                                                    | CompendioFINALResubmis.pdf            | 08/06/2020<br>14:34:21 | Cleni Mara Marzocchi Machado       | Aceito   |
| Outros                                                    | Aprova_CAPP_final.pdf                 | 05/06/2020<br>22:19:45 | Cleni Mara Marzocchi Machado       | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | AssentimentoADENDO2.pdf               | 05/06/2020<br>22:18:18 | Cleni Mara Marzocchi Machado       | Aceito   |
| Outros                                                    | Aprovacao_CAPP.pdf                    | 02/06/2020<br>20:45:53 | Cleni Mara Marzocchi Machado       | Aceito   |
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1564214_E1.pdf | 01/06/2020<br>21:35:27 |                                    | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaJonatanCarvalho.pdf           | 01/06/2020<br>18:47:10 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Outros                                                    | HigiaVigilanciaEpidemiologica.pdf     | 01/06/2020<br>18:38:58 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | ProjCOVID_ADENDO_FINAL.pdf            | 01/06/2020<br>18:35:31 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaVinicius.pdf                  | 01/06/2020<br>18:05:10 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaVania.pdf                     | 01/06/2020<br>18:01:30 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaNicola.pdf                    | 01/06/2020<br>18:00:48 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaMarcelo.pdf                   | 01/06/2020<br>18:00:31 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaLilian.pdf                    | 01/06/2020<br>18:00:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaKAMILA.pdf                    | 01/06/2020<br>17:59:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaSabelle.pdf                   | 01/06/2020<br>17:52:20 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |
| Declaração de Pesquisadores                               | anuenciaGilberto.docx                 | 01/06/2020<br>17:52:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito   |

**Endereço:** Aven da do Café s/nº  
**Bairro:** Monte A egre **CEP:** 14.040-903  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3315-4213 **Fax:** (16)3315-4892 **E-mail:** cep@cfcrp.usp.br



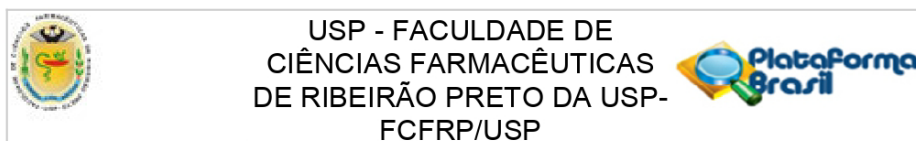
USP - FACULDADE DE  
CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS  
DE RIBEIRÃO PRETO DA USP-  
FCFRP/USP



Continuação do Parecer 4 076 158

|                                                   |                                        |                        |                                    |        |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaFabiani.doc                    | 01/06/2020<br>17:51:47 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaElisa.pdf                      | 01/06/2020<br>17:51:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaCassia.pdf                     | 01/06/2020<br>17:48:23 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaAugusto.pdf                    | 01/06/2020<br>17:48:03 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaAngelina.pdf                   | 01/06/2020<br>17:47:47 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaAnaPaulaMoraisFernandes.pdf    | 01/06/2020<br>17:47:32 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaThais.pdf                      | 01/06/2020<br>17:47:16 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaNayore.docx                    | 01/06/2020<br>17:47:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaLuanaUfscar.docx               | 01/06/2020<br>17:46:46 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | ANUENCIAJamille.docx                   | 01/06/2020<br>17:46:29 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaIngridCarmona.pdf              | 01/06/2020<br>17:46:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaGiovanna.pdf                   | 01/06/2020<br>17:45:54 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaCaroline.pdf                   | 01/06/2020<br>17:44:10 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaANGELO.pdf                     | 01/06/2020<br>17:42:40 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaAnaFlavia.pdf                  | 01/06/2020<br>17:40:56 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaAnaCarolinaXavier.pdf          | 01/06/2020<br>17:40:31 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                       | AnuenciaSandra.docx                    | 01/06/2020<br>17:40:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                            | CompendioFINAL.docx                    | 01/06/2020<br>17:39:37 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Solicitação Assinada pelo Pesquisador Responsável | Carta_Encaminhamento_CEP.pdf           | 01/06/2020<br>17:34:46 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                            | ANAPAUULA_termino_responsabilidade.pdf | 01/06/2020<br>17:32:46 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                            | Angelina_termino_responsabilidade.pdf  | 01/06/2020<br>17:31:05 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Folha de Rosto                                    | folhaDeRostoNOVAassinada.pdf           | 01/06/2020<br>17:30:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |

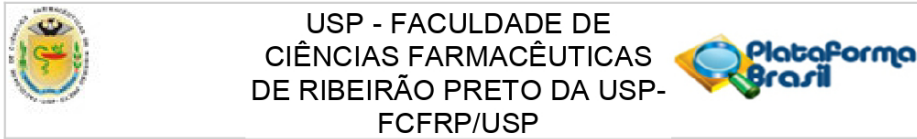
**Endereço:** Aven da do Café s/nº  
**Bairro:** Monte Alegre **CEP:** 14.040-903  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3315-4213 **Fax:** (16)3315-4892 **E-mail:** cep@cfcrp.usp.br



Continuação do Parecer 4 076 158

|                                                              |                                         |                        |                                    |        |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                   | AnuenciaSANTACASA.pdf                   | 01/06/2020<br>17:29:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência    | TCLE_final.docx                         | 01/06/2020<br>17:23:18 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência    | AssentimentoADENDO.pdf                  | 01/06/2020<br>17:21:17 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                                       | Questionario_online_Chamada_Publica.pdf | 01/06/2020<br>17:19:29 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                                       | QuestionarioG3G4.pdf                    | 01/06/2020<br>17:17:07 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                                       | QuestionarioG1G2.pdf                    | 01/06/2020<br>17:02:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Cronograma                                                   | Cronograma_de_exec.docx                 | 01/06/2020<br>16:59:27 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                   | Anuencia_Hospital.pdf                   | 05/04/2020<br>17:32:02 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                   | Infraestrutura.pdf                      | 05/04/2020<br>17:27:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                  | CamillaN.pdf                            | 05/04/2020<br>17:23:01 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                  | Anuenciabel.pdf                         | 05/04/2020<br>17:08:47 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                  | Anuencia_Omar_equipe.pdf                | 05/04/2020<br>17:05:00 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                  | Anuencia_Fernando.pdf                   | 05/04/2020<br>17:04:33 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                  | Anuencia_Pedro.pdf                      | 05/04/2020<br>17:04:08 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                  | Anuencia_Lucia.pdf                      | 05/04/2020<br>17:03:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                  | Anuencia_Cristina.pdf                   | 05/04/2020<br>17:03:42 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                  | Anuencia_Carlos.pdf                     | 05/04/2020<br>17:03:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                                  | Anuencia_Camila.pdf                     | 05/04/2020<br>16:59:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / | criacao_biorrepositorio.pdf             | 05/04/2020<br>16:56:03 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |

Endereço: Aven da do Café s/nº  
 Bairro: Monte A egre CEP: 14.040-903  
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO  
 Telefone: (16)3315-4213 Fax: (16)3315-4892 E-mail: cep@cfcrp.usp.br



Continuação do Parecer 4 076 158

|          |                             |                        |                                       |        |
|----------|-----------------------------|------------------------|---------------------------------------|--------|
| Biobanco | criacao_biorrepositorio.pdf | 05/04/2020<br>16:56:03 | Cristina Ribeiro de<br>Barros Cardoso | Aceito |
|----------|-----------------------------|------------------------|---------------------------------------|--------|

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Sim

RIBEIRAO PRETO, 08 de Junho de 2020

Assinado por:

**Cleni Mara Marzocchi Machado**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Aven da do Café s/nº  
**Bairro:** Monte Alegre **CEP:** 14.040-903  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3315-4213 **Fax:** (16)3315-4892 **E-mail:** cep@fcrp.usp.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



**PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP**

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave: busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes infectados por SARS-COV2

**Pesquisador:** Cristina Ribeiro de Barros Cardoso

**Área Temática:** A critério do CEP

**Versão:** 6

**CAAE:** 30525920.7.0000.5403

**Instituição Proponente:** Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.176.358

**Apresentação do Projeto:**

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_1584077\_E2.pdf, de 23/07/2020).

**INTRODUÇÃO**

A maioria significativa dos casos de COVID-19 que cursa com complicações tem ocorrido em pacientes homens, idosos e/ou que já se apresentavam com doenças de base<sup>1,2</sup>, que inclui obesidade e síndrome metabólica, cuja incidência é alta no Brasil<sup>3</sup>. Também já é sabido que os casos com complicações graves apresentam a "tempestade de citocinas"<sup>4,5</sup>, sendo a base da terapia proposta que emprega hidroxicloroquina<sup>6</sup>. A transição em curso da incidência do COVID-19 da população chinesa e europeia para a população das Américas representa uma oportunidade para avaliar comparativamente diversos aspectos dos perfis imunes das populações e os respectivos desfechos clínicos. Essas populações apresentam perfis sócio-econômicos, culturais e epidemiológicos distintos que afetam sobremaneira alguns aspectos da imunidade<sup>7</sup> que propomos estudar, [REDACTED], além de mediadores anti- ou pró-inflamatórios e o entendimento da maior gravidade de COVID-19 no sexo masculino. [REDACTED]

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-040

**UF:** DF **Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4.176.358

[Redacted text block]

1.1. [Redacted text block]

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4.176.358

[REDACTED]

1.3. Perfis de mediadores lipídicos, [REDACTED]:

Estudos recentes mostraram que os mediadores lipídicos, prostaglandina E2 (PGE2) e leucotrieno B4 (LTB4), de maneira oposta regulam a produção da citocina inflamatória IL-1, no escorpionismo, e determinam a gravidade do edema pulmonar e a mortalidade. Enquanto PGE2 potencia, o LTB4 inibe, a produção de IL-1, que é uma das citocinas principais no edema pulmonar induzido pela peçonha de escorpião<sup>43</sup>. Além disso, foi mostrado que os receptores TLR da imunidade inata (como TLR2, TLR4), o CD36 e o CD14, regulam a produção destes eicosanoides<sup>44,45</sup>. Também foi

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

Página 03 de 14

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA

Continuação do Parecer 4.176.358

mostrado que células mononucleares do sangue circulante de humanos (PBMC) produzem IL-1 quando estimuladas pela peçonha de escorpião, e que o uso de anti-inflamatórios como indometacina ou dexametasona, inibem de modo distinto a produção da IL-145. No entanto, nada se sabe sobre a regulação por eicosanoides, das citocinas entre elas a IL-1, que possivelmente estão presentes na tempestade de citocinas em pacientes com COVID-19, mediando o edema pulmonar. [REDACTED]

1.4. [REDACTED]

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4.176.358

[REDACTED]

1.5. [REDACTED]

[REDACTED]

HIPÓTESE

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Os perfis de citocinas, dos eicosanoides, [REDACTED], [REDACTED] e [REDACTED] ou [REDACTED] [REDACTED] estão associados à evolução das infecções por SARS-COV2 e participam desses desfechos clínicos.
- [REDACTED]

METODOLOGIA

Para esta pesquisa, serão selecionados [REDACTED] grupos de participantes, conforme a seguir. (G1): indivíduos provenientes da comunidade USP-Campus Ribeirão Preto, com teste molecular pós-

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

swab nasofaríngeo negativo, autodeclarados saudáveis e assintomáticos (controles). (G2): indivíduos provenientes de buscas domiciliares após consulta de prontuários e acesso aos exames realizados pelas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Ribeirão Preto (via sistema Hygia) ou por chamamento público e auto declaração, que sejam assintomáticos ou oligossintomáticos e com resultado positivo para o teste molecular de SARS-COV2. (G3) e (G4): pacientes atendidos em hospital privado/filantrópico da mesma cidade (Hospital São Paulo, Hospital da Unimed e Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto), que serão testados (via swab e RT-PCR), avaliados clínica e laboratorialmente para o diagnóstico da doença, pelos médicos responsáveis pelo atendimento. A gravidade da COVID-19 será utilizada como parâmetro para classificação dos grupos G3 e G4 (doentes sintomáticos hospitalizados moderados e graves, respectivamente).

Após a concordância e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), os indivíduos dos grupos G1, G2 serão convidados a responder questionário com informações sociodemográficas, clínicas, antropométricas e comportamentais (podendo ser realizado presencialmente ou por ligação telefônica/vídeo-chamada). Os dados de G3 e G4 serão obtidos via prontuário hospitalar. Dos grupos, serão colhidas amostras de sangue venoso. Exames hematológicos e bioquímicos serão realizados no Serviço de Análises Clínicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP) – USP. Nos pacientes G4, intubados em unidade de tratamento intensivo (UTI), iremos obter o Aspirado de Fluido Pulmonar (AFP), por aspiração via cateter traqueal por um profissional da unidade hospitalar, para posterior obtenção de macrófagos alveolares e líquido surfactante. Para os participantes de G1, G2 e G5, a obtenção de amostras biológicas ocorrerá apenas uma vez durante o projeto. Para G3, a obtenção de sangue e saliva ocorrerá no momento de admissão/confirmação de infecção por SARS-CoV-2 no hospital e após 48h. Os pacientes sintomáticos graves (G4), terão amostra de sangue e AFP colhidas na admissão/confirmação de infecção por SARS-CoV-2 e após 48h, seguido por coletas subsequentes a cada 7 dias, até o desfecho. O sangue será centrifugado para obtenção de plasma e leucócitos (buffy coat).

No plasma serão

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

Página 06 de 14

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

quantificadas citocinas por ensaio multiplex, marcadores proteicos de inflamação além de eicosanoides, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] e metabólitos do metabolismo energético celular por espectrometria de massa. [REDACTED]

**CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Em todos os grupos serão incluídos indivíduos do sexo masculino ou feminino. Os participantes de G1 deverão ser indivíduos assintomáticos e saudáveis. Para G2, os critérios de inclusão envolverão diagnóstico molecular positivo para o vírus, sintomatologia ausente ou leve de COVID-19. Em G3 e G4 serão incluídos indivíduos doentes, com infecção de SARS-COV2 confirmada por diagnóstico molecular e COVID-19 estabelecida moderada ou grave, atendidos no Hospital São Paulo, Hospital Unimed ou Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto em Ribeirão Preto/SP. [REDACTED]

[REDACTED]. Os participantes de G1, G2 [REDACTED] deverão ter idade igual ou superior a 18 anos. Para os grupos G3 e G4 serão incluídos participantes acima de 12 anos.

**CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Para os participantes de G2, G3, G4 [REDACTED] o critério de exclusão será o resultado negativo para o diagnóstico molecular pelo SARS-COV-2. Para os participantes do grupo G1, o critério de exclusão será apenas gravidez. Essas informações serão obtidas do participante por auto-declaração no momento do convite para a pesquisa, obtidas nas respostas ao Questionário Geral proposto (em anexo).

**Objetivo da Pesquisa:**

**OBJETIVO PRIMÁRIO**

Determinar, por meio da avaliação da resposta imunológica de pacientes infectados por SARS-COV2, potenciais biomarcadores para a evolução grave da COVID-19 e novos alvos terapêuticos.

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED], assim como avaliar perfis lipídicos [REDACTED] do líquido surfactante pulmonar.
- [REDACTED]
- Determinar, por espectrometria de massas de alta resolução (LC-MS/MS), o perfil de produção de eicosanoides, [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] e seus derivados metabólitos ativos, como também metabólitos do metabolismo energético celular em plasma de indivíduos infectados nas diferentes apresentações clínicas da COVID-19, em comparação a indivíduos saudáveis.
- Associar os perfis de resposta imunológica e inflamatória determinados com os desfechos clínicos documentados da COVID-19.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

Página 08 de 14

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**RISCOS**

No momento das coletas de sangue pode haver riscos físicos como dor ou incômodo, formação de hematoma pós-colheita, que serão minimizados por uma escolha boa e criteriosa do local onde será retirado o sangue para que o paciente seja perfurado uma única vez. As amostras para pesquisa dos pacientes hospitalizados serão colhidas apenas quando se fizerem necessárias outras coletas para realização de exames laboratoriais de rotina, para acompanhamento do estado de saúde dos pacientes dos grupos mais graves, G3 e G4.

**BENEFÍCIOS**

Não haverá benefícios diretos para os participantes do projeto; mas, futuramente, havendo confirmação das hipóteses deste trabalho e aceitação dos resultados, os pacientes poderão ser beneficiados durante o acompanhamento médico após o tratamento da doença. O estudo busca promover a análise de futuros marcadores que poderão auxiliar as condutas clínicas e terapêuticas para o tratamento da infecção e sequelas provocados pela COVID-19. Sabendo do potencial imunomodulador [REDACTED], dos eicosanoides, [REDACTED] na resposta imunológica, é plausível supor que o entendimento dessas interações possa ser utilizado como ferramenta futura para o desenvolvimento de novos tratamentos para esta doença. Com a junção dos dados clínicos e laboratoriais, esperamos encontrar biomarcadores que possam diferenciar indivíduos saudáveis de assintomáticos portadores do vírus, assim como doentes sintomáticos hospitalizados não graves de doentes sintomáticos hospitalizados graves. Além disso, dentre os benefícios do estudo está a possibilidade identificarmos determinantes importantes da evolução da doença.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Emenda 02:

A presente emenda altera os seguintes documentos:

1. PROJETO DETALHADO – “ProjCOVID\_EMENDA2\_versaolimpa.docx” postado na Plataforma Brasil em 16/07/2020.

Razão principal para alteração:

- Obtenção do aspirado de fluido pulmonar.

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

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – “TCLE\_EMENDA2\_versaolimpa.docx” postado na Plataforma Brasil em 16/07/2020.

Razão principal para alteração:

- Obtenção do aspirado de fluido pulmonar.

3. CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO - “Cronograma\_de\_execEMENDA2\_versaolimpa.docx” postado na Plataforma Brasil em 16/07/2020.

Alteração:

- 08.2020 a 31.12.2020: coleta dos aspirados de fluidos pulmonares.

4. INCLUSÃO DE PESQUISADOR NA EQUIPE

- Marcelo Dias Baruffi

5. INCLUSÃO DE CENTROS:

- UNIMED de Ribeirão Preto Cooperativa de Trabalho Médico

Pesquisadora Responsável: Karen Morejón.

LISTA ATUALIZADA DE CENTROS:

- Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP (Centro coordenador).

Pesquisadora Responsável : Cristina Ribeiro de Barros Cardoso.

- UNIMED de Ribeirão Preto Cooperativa de Trabalho Médico.

Pesquisadora Responsável: Karen Morejón.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Verificar item “Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações”.

**Recomendações:**

Quanto ao Termo Consentimento Livre e Esclarecido referente ao arquivo “TCLE\_EMENDA2\_versaolimpa.docx” postado na Plataforma Brasil em 16/07/2020, na página 2 de 3, lê-se: “[...] também DOARÁ 20 ml de aspirado de fluido pulmonar, que é uma secreção que os médicos/enfermeiros retiram do pulmão de quem está intubado, para melhorar a respiração (essa secreção é retirada de rotina, independentemente da pesquisa e normalmente é descartada no

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-040

**UF:** DF **Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

lixo.". (Destaque nosso). Solicita-se substituir o termo "doar" por "conceder" em todo o texto do TCLE, uma vez que o material biológico humano coletado no estudo continua pertencendo ao participante da pesquisa, permanecendo apenas sua guarda sob a responsabilidade institucional (Resolução CNS nº 441 de 2011, itens 9 e 9.I).

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não foram observados óbices éticos nesta emenda.

**Considerações Finais a critério da CONEP:**

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da emenda proposta ao projeto de pesquisa.

Situação: Emenda aprovada.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                            | Arquivo                                             | Postagem            | Autor                      | Situação |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------|----------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1584077_E2.pdf               | 23/07/2020 14:32:02 |                            | Aceito   |
| Outros                                    | Esclarecimento_pendencia_documental.docx            | 23/07/2020 14:19:54 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |
| Outros                                    | criacao_biorrepositorioEMENDA2_versaodestaques.docx | 16/07/2020 19:39:16 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |
| Outros                                    | criacao_biorrepositorioEMENDA2_versaolimpa.docx     | 16/07/2020 19:38:26 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |
| Outros                                    | SolicitacaoemendaCONEP_justificativas.docx          | 16/07/2020 19:35:34 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |
| Cronograma                                | Cronograma_de_execEMENDA2_versaolimpa.docx          | 16/07/2020 19:32:21 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |
| Cronograma                                | Cronograma_de_execEMENDA2_versaodestaques.docx      | 16/07/2020 19:31:45 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | ProjCOVID_EMENDA2_versaolimpa.docx                  | 16/07/2020 19:31:11 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | ProjCOVID_EMENDA2_versaodestaques.docx              | 16/07/2020 19:30:36 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento /           | TCLE_EMENDA2_versaodestaques.docx                   | 16/07/2020 19:30:00 | Elisa Maria de Sousa Russo | Aceito   |

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-040

**UF:** DF **Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

|                                                           |                                   |                        |                                    |        |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|
| Justificativa de Ausência                                 | TCLE_EMENDA2_versaodestaques.docx | 16/07/2020<br>19:30:00 | Elisa Maria de Sousa Russo         | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_EMENDA2_versaolimpa.docx     | 16/07/2020<br>19:27:09 | Elisa Maria de Sousa Russo         | Aceito |
| Outros                                                    | termoresponsabilidadeAngelina.pdf | 26/06/2020<br>09:22:35 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                                    | termoresponsabilidadeANAPAula.pdf | 26/06/2020<br>09:22:16 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de concordância                                | AnuenciaUNIMED.pdf                | 26/06/2020<br>09:22:01 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaDraKarenUNIMED.pdf        | 26/06/2020<br>09:20:37 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | AssentimentoCONEPliimpo.pdf       | 17/06/2020<br>14:23:54 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                                    | CompendioFINALResubmis.pdf        | 08/06/2020<br>14:34:21 | Cleni Mara Marzocchi Machado       | Aceito |
| Outros                                                    | Aprova_CAPP_final.pdf             | 05/06/2020<br>22:19:45 | Cleni Mara Marzocchi Machado       | Aceito |
| Outros                                                    | Aprovacao_CAPP.pdf                | 02/06/2020<br>20:45:53 | Cleni Mara Marzocchi Machado       | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaJonatanCarvalho.pdf       | 01/06/2020<br>18:47:10 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaVinicius.pdf              | 01/06/2020<br>18:05:10 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaVania.pdf                 | 01/06/2020<br>18:01:30 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaNicola.pdf                | 01/06/2020<br>18:00:48 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaMarcelo.pdf               | 01/06/2020<br>18:00:31 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaLilian.pdf                | 01/06/2020<br>18:00:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaKAMILA.pdf                | 01/06/2020<br>17:59:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaSabelle.pdf               | 01/06/2020<br>17:52:20 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | anuenciaGilberto.docx             | 01/06/2020<br>17:52:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaFabiani.doc               | 01/06/2020<br>17:51:47 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | AnuenciaElisa.pdf                 | 01/06/2020<br>17:51:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de                                             | AnuenciaCassia.pdf                | 01/06/2020             | Cristina Ribeiro de                | Aceito |

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

|                                            |                                         |                        |                                    |        |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|
| Pesquisadores                              | AnuenciaCassia.pdf                      | 17:48:23               | Barros Cardoso                     | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaAugusto.pdf                     | 01/06/2020<br>17:48:03 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaAngelina.pdf                    | 01/06/2020<br>17:47:47 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaAnaPaulaMoraisFernandes.pdf     | 01/06/2020<br>17:47:32 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaThais.pdf                       | 01/06/2020<br>17:47:16 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaNayore.docx                     | 01/06/2020<br>17:47:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaLuanaUfscar.docx                | 01/06/2020<br>17:46:46 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | ANUENCIAJamille.docx                    | 01/06/2020<br>17:46:29 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaIngridCarmona.pdf               | 01/06/2020<br>17:46:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaGiovanna.pdf                    | 01/06/2020<br>17:45:54 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaCaroline.pdf                    | 01/06/2020<br>17:44:10 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaANGELO.pdf                      | 01/06/2020<br>17:42:40 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaAnaFlavia.pdf                   | 01/06/2020<br>17:40:56 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaAnaCarolinaXavier.pdf           | 01/06/2020<br>17:40:31 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                | AnuenciaSandra.docx                     | 01/06/2020<br>17:40:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                     | CompendioFINAL.docx                     | 01/06/2020<br>17:39:37 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Folha de Rosto                             | folhaDeRostoNOVAassinada.pdf            | 01/06/2020<br>17:30:12 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | AnuenciaSANTACASA.pdf                   | 01/06/2020<br>17:29:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                     | Questionario_online_Chamada_Publica.pdf | 01/06/2020<br>17:19:29 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                     | QuestionarioG3G4.pdf                    | 01/06/2020<br>17:17:07 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Outros                                     | QuestionarioG1G2.pdf                    | 01/06/2020<br>17:02:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Anuencia_Hospital.pdf                   | 05/04/2020<br>17:32:02 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Instituição e                | Infraestrutura.pdf                      | 05/04/2020<br>17:27:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |

**Endereço:** SRTVN 701, V a W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.719-040

**UF:** DF **Município:** BRASILIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer 4 176 358

|                             |                          |                        |                                    |        |
|-----------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------------------|--------|
| Infraestrutura              | Infraestrutura.pdf       | 05/04/2020<br>17:27:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | CamillaN.pdf             | 05/04/2020<br>17:23:01 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Anuenciabel.pdf          | 05/04/2020<br>17:08:47 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Anuencia_Omar_equipe.pdf | 05/04/2020<br>17:05:00 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Anuencia_Fernando.pdf    | 05/04/2020<br>17:04:33 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Anuencia_Pedro.pdf       | 05/04/2020<br>17:04:08 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Anuencia_Lucia.pdf       | 05/04/2020<br>17:03:55 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Anuencia_Cristina.pdf    | 05/04/2020<br>17:03:42 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Anuencia_Carlos.pdf      | 05/04/2020<br>17:03:14 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores | Anuencia_Camila.pdf      | 05/04/2020<br>16:59:04 | Cristina Ribeiro de Barros Cardoso | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

BRASILIA, 28 de Julho de 2020

Assinado por:  
**Jorge Alves de Almeida Venancio**  
(Coordenador(a))

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



# SÚMULA I

REUNIÃO DE PROTOCOLOS  
ESTABELECIDOS NO CONSÓRCIO DE  
LABORATÓRIOS DE PESQUISA E ESTUDOS  
PARA COVID-19 DA UNIVERSIDADE DE SÃO  
PAULO




[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

# PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÕES

|                                                                                                      |                                                                                                 |                                             |                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                     | <b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>                                                          | POP 001                                     |                                                    |
|                                                                                                      | <b>Consórcio de Laboratórios de Pesquisa e Estudos da COVID-19 da Universidade de São Paulo</b> | Versão:<br><b>01</b>                        | Próxima Revisão:<br>01/09/2020<br>(A cada 3 meses) |
| <b>Elaborado por:</b> Pedro Vieira da Silva Neto                                                     |                                                                                                 | <b>Data da Criação:</b><br>01/06/2020       |                                                    |
| <b>Revisado por:</b> Vinícius Eduardo Pimentel                                                       |                                                                                                 | <b>Data de Revisão:</b>                     |                                                    |
| <b>Aprovado por:</b> Carlos Arterio Sorgi                                                            |                                                                                                 | <b>Data de Aprovação:</b>                   |                                                    |
| <b>Local de guarda do documento:</b> Laboratorio de Inflamação e Imunologia das Parasitoses da FCFRP |                                                                                                 |                                             |                                                    |
| <b>Responsável pelo POP e pela atualização:</b> Grupo IMUNOCOVID                                     |                                                                                                 |                                             |                                                    |
| <b>Setor:</b> NB2                                                                                    |                                                                                                 | <b>Agente (s):</b> Agentes de Processamento |                                                    |
|                                                                                                      |                                                                                                 |                                             |                                                    |

**OBJETIVO:**

[REDACTED]

**PROCEDIMENTO:**


1. [REDACTED]  
[REDACTED];
  - [REDACTED]  
[REDACTED];
2. [REDACTED]  
[REDACTED];
  - [REDACTED];
3. [REDACTED];
4. [REDACTED];
5. [REDACTED];
6. [REDACTED];
7. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED];
8. [REDACTED];

- [REDACTED]
  - [REDACTED]
9. [REDACTED];
  10. [REDACTED];
  11. [REDACTED];
  12. [REDACTED];
  13. [REDACTED];
  14. [REDACTED].

[REDACTED]

- [REDACTED];
- [REDACTED];
- [REDACTED];

**Observação:** [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED].  
[REDACTED]  
[REDACTED].

|                                                                                               |                                                                                                 |                                      |                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|
|              | <b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>                                                          | POP 002                              |                                                    |
|                                                                                               | <b>Consórcio de Laboratórios de Pesquisa e Estudos da COVID-19 da Universidade de São Paulo</b> | Versão:<br><b>01</b>                 | Próxima Revisão:<br>01/09/2020<br>(A cada 3 meses) |
| Elaborado por: Pedro Vieira da Silva Neto                                                     |                                                                                                 | Data da Criação:<br>01/06/2020       |                                                    |
| Revisado por: Vinícius Eduardo Pimentel                                                       |                                                                                                 | Data de Revisão:                     |                                                    |
| Aprovado por: Carlos Arterio Sorgi                                                            |                                                                                                 | Data de Aprovação:                   |                                                    |
| Local de guarda do documento: Laboratório de Inflamação e Imunologia das Parasitoses da FCFRP |                                                                                                 |                                      |                                                    |
| Responsável pelo POP e pela atualização: Grupo IMUNOCOVID                                     |                                                                                                 |                                      |                                                    |
| Setor: NB2                                                                                    |                                                                                                 | Agente (s): Agentes de Processamento |                                                    |
| <b>EXTRAÇÃO DE BUFFY COAT DE SANGUE TOTAL</b>                                                 |                                                                                                 |                                      |                                                    |

**PROCEDIMENTO:**

1. A coleta de sangue total deve ser em tubo com EDTA (tampa roxa), 4 mL;
2. Transportar as amostras em caixa térmica lisa (impermeável) com termômetro e gelo;
  - *A amostra deve necessariamente estar acondicionada em gelo, para que não ocorra a degradação do RNA;*
3. Homogeneizar gentilmente (invertendo o tubo completamente várias vezes) para o sangue não coagular;
4. Centrifugar a 800 x g por 15 min, 4 °C;
5. Retirar o plasma (primeira camada) cuidadosamente para não desfazer o anel de leucócitos (buffy coat); deixar uma fina camada de plasma sobre o anel para evitar perder células na aspiração do plasma;
6. Retirar o buffy coat cuidadosamente, com movimentos lento e circular, num volume máximo de 500uL. Transferir para um tubo de 1,5 mL;
7. [REDACTED];
8. [REDACTED];
9. [REDACTED].

|                                                                                                      |                                                                                                 |                                             |                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                     | <b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>                                                          | POP 003                                     |                                                    |
|                                                                                                      | <b>Consórcio de Laboratórios de Pesquisa e Estudos da COVID-19 da Universidade de São Paulo</b> | Versão:<br><b>01</b>                        | Próxima Revisão:<br>01/09/2020<br>(A cada 3 meses) |
| <b>Elaborado por:</b> Pedro Vieira da Silva Neto                                                     |                                                                                                 | <b>Data da Criação:</b><br>01/06/2020       |                                                    |
| <b>Revisado por:</b> Vinícius Eduardo Pimentel                                                       |                                                                                                 | <b>Data de Revisão:</b>                     |                                                    |
| <b>Aprovado por:</b> Carlos Arterio Sorgi                                                            |                                                                                                 | <b>Data de Aprovação:</b>                   |                                                    |
| <b>Local de guarda do documento:</b> Laboratório de Inflamação e Imunologia das Parasitoses da FCFRP |                                                                                                 |                                             |                                                    |
| <b>Responsável pelo POP e pela atualização:</b> Grupo IMUNOCOVID                                     |                                                                                                 |                                             |                                                    |
| <b>Setor:</b> NB2                                                                                    |                                                                                                 | <b>Agente (s):</b> Agentes de Processamento |                                                    |
|                                                                                                      |                                                                                                 |                                             |                                                    |


**PROCEDIMENTO:**

10. [REDACTED];
11. [REDACTED];
12. [REDACTED];
13. [REDACTED];
14. [REDACTED];
15. [REDACTED];
16. [REDACTED];
17. [REDACTED];

- 18. [Redacted]
- 19. [Redacted]
- 20. [Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

|                                                                                                      |                                                                                                 |                                             |                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                     | <b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>                                                          | POP 004                                     |                                                    |
|                                                                                                      | <b>Consórcio de Laboratórios de Pesquisa e Estudos da COVID-19 da Universidade de São Paulo</b> | Versão:<br><b>01</b>                        | Próxima Revisão:<br>01/09/2020<br>(A cada 3 meses) |
| <b>Elaborado por:</b> Pedro Vieira da Silva Neto                                                     |                                                                                                 | <b>Data da Criação:</b><br>01/06/2020       |                                                    |
| <b>Revisado por:</b> Vinícius Eduardo Pimentel                                                       |                                                                                                 | <b>Data de Revisão:</b>                     |                                                    |
| <b>Aprovado por:</b> Carlos Arterio Sorgi                                                            |                                                                                                 | <b>Data de Aprovação:</b>                   |                                                    |
| <b>Local de guarda do documento:</b> Laboratório de Inflamação e Imunologia das Parasitoses da FCFRP |                                                                                                 |                                             |                                                    |
| <b>Responsável pelo POP e pela atualização:</b> Grupo IMUNOCOVID                                     |                                                                                                 |                                             |                                                    |
| <b>Setor:</b> NB2                                                                                    |                                                                                                 | <b>Agente (s):</b> Agentes de Processamento |                                                    |
|                                                                                                      |                                                                                                 |                                             |                                                    |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

2. [REDACTED]

[REDACTED]

3. [REDACTED]

[REDACTED]

4. [REDACTED]

[REDACTED]

5. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

[REDACTED]

2. [REDACTED]

[REDACTED]

1. [REDACTED]

2. [REDACTED].
  3. [REDACTED]  
[REDACTED].
- [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED].

|                                                                                                      |                                                                                                 |                                       |                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                     | <b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>                                                          | POP 005                               |                                                    |
|                                                                                                      | <b>Consórcio de Laboratórios de Pesquisa e Estudos da COVID-19 da Universidade de São Paulo</b> | Versão:<br><b>01</b>                  | Próxima Revisão:<br>01/09/2020<br>(A cada 3 meses) |
| <b>Elaborado por:</b> Ingrid Carmona Garcia                                                          |                                                                                                 | <b>Data da Criação:</b> 01/06/2020    |                                                    |
| <b>Revisado por:</b> Vinícius Eduardo Pimentel; Pedro Vieira Neto                                    |                                                                                                 | <b>Data de Revisão:</b>               |                                                    |
| <b>Aprovado por:</b> Carlos Arterio Sorgi                                                            |                                                                                                 | <b>Data de Aprovação:</b>             |                                                    |
| <b>Local de guarda do documento:</b> Laboratório de Inflamação e Imunologia das Parasitoses da FCFRP |                                                                                                 |                                       |                                                    |
| <b>Responsável pelo POP e pela atualização:</b> Grupo IMUNOCOVID                                     |                                                                                                 |                                       |                                                    |
| <b>Setor:</b> Coleta                                                                                 |                                                                                                 | <b>Agente (s):</b> Agentes de coletas |                                                    |

### PUNÇÃO VENOSA PARA COLETA DE SANGUE A VÁCUO

#### Objetivo:

Realizar a punção venosa para coleta de sangue venoso com vistas à prevenção de ocorrência de falhas ou a introdução de variáveis que possam comprometer a exatidão dos resultados e análises bioquímicas, hematológicas, hormonais e imunológicas a serem realizadas na pesquisa.

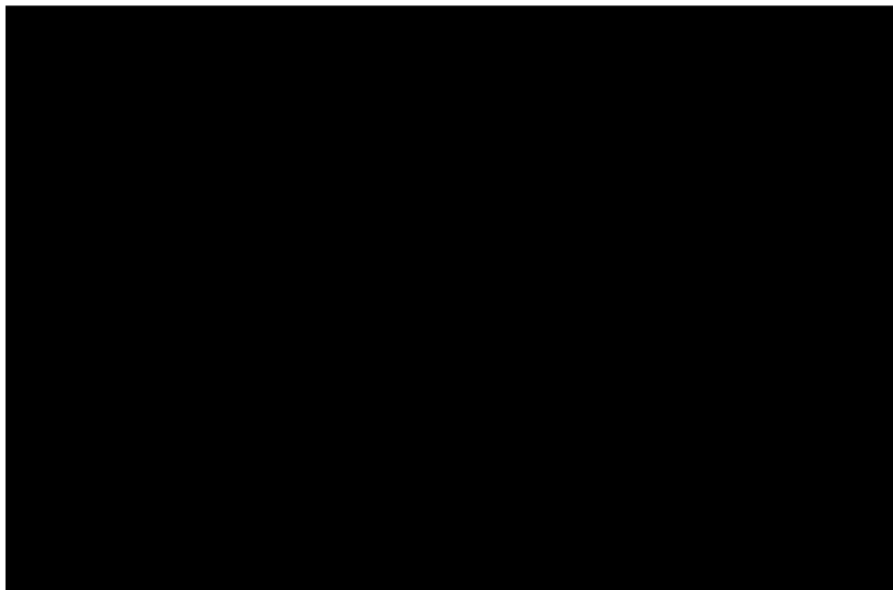
#### Material necessário:

1. Avental impermeável descartável;
2. Touca;
3. Pro-pé;
4. Mascara de proteção N95 ou PFF2;
5. Face Shield;
6. Óculos de proteção individual;
7. Luvas nitrílicas;
8. Bolas de algodão;
9. Álcool a 70%;
10. Garrote;
11. Etiqueta de identificação;

12. Questionário domiciliar;
13. Agulha;
14. Adaptador e tubo para coleta a vácuo.

**Descrição do procedimento:**

1. Os profissionais envolvidos nos procedimentos/atendimento domiciliar devem estar devidamente paramentados, seguindo procedimento operacional padrão de paramentação;
2. Identificar e confirmar se encontram-se com paciente/voluntário correto, confirmação oral e por apresentação de documento de identificação;
3. Ao chegar/entrar ao domicilio os profissionais devem estar com identificação (carteira USP), e apresentar-se ao paciente/voluntario;
4. Explicar procedimento a ser realizado;
5. Avaliar e selecionar a veia do paciente (██████████);



6. Reunir e preparar o material;

7. Abrir a embalagem da agulha até expor o canhão e acoplar a agulha no adaptador até ficar firme;
8. Posicionar o braço do paciente (utilizar-se dos artifícios disponíveis na casa do paciente/voluntário, tais como, braço do sofá e mesa);
9. Colocar o garrote cerca de 10 cm acima do local a ser puncionado (devendo o garrote permanecer por no máximo 1 minuto no braço do paciente/voluntário);
10. Fazer antissepsia (movimento circular, firme e único do centro para fora); deixar secar completamente;
11. Remover o protetor da agulha e fixar a veia esticando a pele com a mão não dominante (sem tocar no local onde foi feita a antissepsia);
12. Fazer a punção numa angulação compatível com a profundidade da veia (10º a 45º), com o bisel da agulha voltado para cima;
13. Seguir a ordem correta de tubos a serem coletados, sendo estes, 1 citrato de sódio 2mL, 2 gel separador de coágulo 4mL, 1 heparina de 4mL e 2 EDTA 4mL e 1 EDTA 2mL (imagem abaixo);

**Bibliografia:**

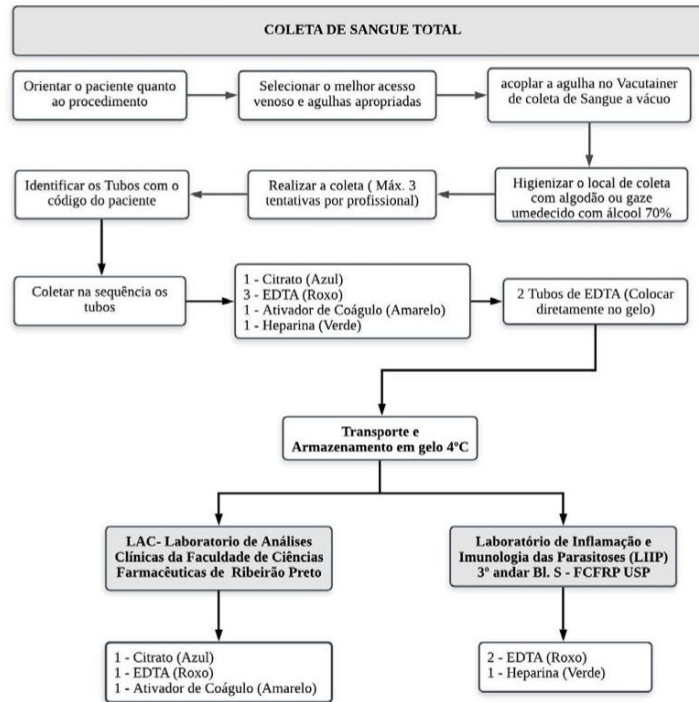
**Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso – 2. ed.**  
Barueri, SP : Minha Editora, 2010.

POTTER, P.A.; PERRY, A.G. **Fundamentos de Enfermagem. Rio de Janeiro: Elsevier, 7º. Ed, 2009.**

BORTOLOZO, N. M. et al. **Técnicas em enfermagem: passo a passo.**  
Botucatu: EPUB, 2007.

CARMAGNANI, M. I. S. et al. **Procedimentos de enfermagem: guia prático.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA.  
**Recomendações da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial para coleta de sangue venoso. 2. ed.**  
Barueri, SP: Minha Editora, 2010.



|                                                                                                      |                                                                                                 |                                       |                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                     | <b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>                                                          | POP 006                               |                                                    |
|                                                                                                      | <b>Consórcio de Laboratórios de Pesquisa e Estudos da COVID-19 da Universidade de São Paulo</b> | Versão:<br><b>01</b>                  | Próxima Revisão:<br>02/09/2020<br>(A cada 3 meses) |
| <b>Elaborado por:</b> Ingrid Carmona Garcia                                                          |                                                                                                 | <b>Data da Criação:</b><br>01/06/2020 |                                                    |
| <b>Revisado por:</b> Vinícius Eduardo Pimentel; Pedro Vieira Neto                                    |                                                                                                 | <b>Data de Revisão:</b>               |                                                    |
| <b>Aprovado por:</b> Carlos Arterio Sorgi                                                            |                                                                                                 | <b>Data de Aprovação:</b>             |                                                    |
| <b>Local de guarda do documento:</b> Laboratório de Inflamação e Imunologia das Parasitoses da FCFRP |                                                                                                 |                                       |                                                    |
| <b>Responsável pelo POP e pela atualização:</b> Grupo IMUNOCOVID                                     |                                                                                                 |                                       |                                                    |
| <b>Setor:</b> Coleta                                                                                 |                                                                                                 | <b>Agente (s):</b> Agentes de coletas |                                                    |
| <b>PUNÇÃO VENOSA PARA COLETA DE SANGUE A VÁCUO EM AMBIENTE HOSPITALAR</b>                            |                                                                                                 |                                       |                                                    |

**Objetivo:**

Realizar a punção venosa para coleta de sangue venoso com vistas à prevenção de ocorrência de falhas ou a introdução de variáveis que possam comprometer a exatidão dos resultados e análises bioquímicas, hematológicas, hormonais e imunológicas a serem realizadas na pesquisa.

**Material necessário:**

15. Avental impermeável descartável;
16. Touca;
17. Pro-pé;
18. Mascara de proteção N95 ou PFF2;
19. Face Shield;
20. Óculos de proteção individual;
21. Luvas nitrílicas;
22. Bolas de algodão;
23. Álcool a 70%;

24. Garrote;
25. Etiqueta de identificação;
26. Agulha;
27. Adaptador e tubo para coleta a vácuo.

**Descrição do procedimento:**

1. Os pacientes infectados serão diagnosticados no hospital, através de testes moleculares (RT-PCR) e/ou imunológicos (detecção de anticorpos);
2. Após o diagnóstico dos pacientes infectados por SARS-CoV-2, um contato será estabelecido entre pesquisadores e instituição hospitalar, diariamente. Este contato faz parte de um acordo previamente estabelecido pelos pesquisadores e equipe hospitalar;
3. Depois que as informações do(s) paciente(s) for(em) repassadas, os pesquisadores irão até o hospital onde o paciente infectado estará internado;
4. A paramentação deverá ser feita na antessala da UTI/Enfermaria;
5. O profissional devidamente capacitado irá até o hospital, usará de medidas padrões de reconhecimento do paciente indicado (comando de voz, nome no leito, nome na pulseira);
6. É explicado ao paciente ou representante legal, brevemente devido a sua condição, os propósitos da pesquisa e o procedimento a ser realizado, e somente com consentimento, e TCLE assinado, dar-se-á seguimento;
7. As amostras devem ser colhidas conforme protocolos padrões, sendo impossibilitada a coleta através de cateter periférico e possível em cateter central pré-implantado;
8. Caso paciente apenas possua cateter periférico pré-implantado, ou não haja acesso, o profissional deverá escolher melhor via de acesso para coleta;
9. Avaliar e selecionar a veia do paciente;
10. Reunir e preparar o material;
11. Abrir a embalagem da agulha até expor o canhão e acoplar a agulha no adaptador até ficar firme;
12. Posicionar o paciente;

13. Colocar o garrote cerca de 10 cm acima do local a ser puncionado (devendo o garrote permanecer por no máximo 1 minuto no braço do paciente/voluntario);
14. Fazer antissepsia (movimento circular, firme e único do centro para fora); deixar secar completamente;
15. Remover o protetor da agulha e fixar a veia esticando a pele com a mão não dominante (sem tocar no local onde foi feita a antissepsia);  
Fazer a punção numa angulação compatível com a profundidade da veia (10° a 45°), com o bisel da agulha voltado para cima;
16. Introduzir o tubo a vácuo no adaptador e empurrar em direção à agulha até o final (a fim de perfurar o diafragma da tampa);
17. Aguardar o preenchimento do tubo a vácuo **completo** seguindo indicação do tubo de coleta até a linha específica da amostra desejada;
18. Retirar o tubo cheio e **na ordem correta** inserir os tubos sequencialmente, 1 tubo de heparina (tampa verde), de 4mL, 1 tubo de gel separador (tampa amarela), de 4mL e 2 tubos de EDTA (tampa roxa), de 4 mL, totalizando 16mL de sangue;
19. Remover o garrote;
20. Homogeneizar a amostra de sangue com movimentos suaves por três vezes;
21. Colocar o algodão **sem** álcool sobre a agulha;
22. Retirar a agulha e comprimir ligeiramente o local com algodão;
23. Solicitar ao paciente que comprima o local da punção por 1 a 2 minutos, eleve o braço e mantenha-o estendido;
24. Desprezar agulhas e seringas no recipiente de material perfurocortante;
25. Desprezar 1º par de luvas e algodão no lixo infectante;
26. Recolocar luvas de sobreposição;
27. Realizar desinfecção do adaptador e guardá-lo;
28. Identificar os tubos;
29. Os tubos então serão acondicionados em gelo e caixa térmica padronizada para transporte de amostras hematológicas
30. Acondicionar as amostras diretamente em gelo;
31. Realizar a desinfecção de todo material reutilizável (óculos de proteção e Face Shield) e da caixa de transporte com álcool 70%;

32. O profissional deverá realizar a desparamentação de luvas e avental na UTI/Enfermaria e o restantes dos EPIs deverão ser retirados na antessala;
33. As amostras devidamente acondicionadas serão transportadas até o laboratório de pesquisa da FCFRP da Universidade de São Paulo, campus de Ribeirão Preto, para processamento e análise;

**Bibliografia:**


ANVISA. **Orientações para Prevenção de Infecção Primária de Corrente Sanguínea**. Brasília, 2010.

ARCHER, Elizabeth et al. **Procedimentos e Protocolos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

Lech, Joana ( org.). **Manual de procedimentos de enfermagem..São Paulo: Martinari**, 2006.

Cassettari, Valéria Chiaratto. Balsamo, Ana Cristina. Silveira, Isa Rodrigues. **Manual para prevenção as infecções hospitalares**. 2009.

CDC. **Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections**, 2011.

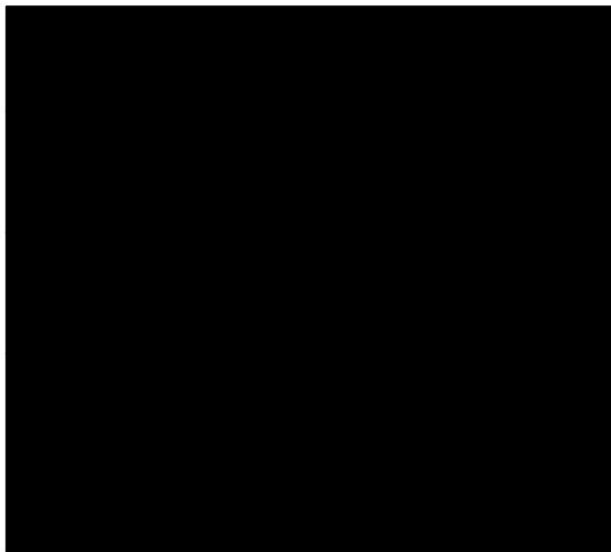
|                                                                                                      |                                                                                                              |                                       |                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------|
|                     | <b>PROCEDIMENTO<br/>OPERACIONAL PADRÃO</b>                                                                   | POP 007                               |                                                          |
|                                                                                                      | <b>Consórcio de Laboratórios de<br/>Pesquisa e Estudos da COVID-<br/>19 da Universidade<br/>de São Paulo</b> | Versão:<br><b>01</b>                  | Próxima<br>Revisão:<br>01/09/2020<br>(A cada 3<br>meses) |
| <b>Elaborado por:</b> Ingrid Carmona Garcia                                                          |                                                                                                              | <b>Data da Criação:</b><br>01/06/2020 |                                                          |
| <b>Revisado por:</b> Vinícius Eduardo Pimentel; Pedro Vieira Neto                                    |                                                                                                              | <b>Data de Revisão:</b>               |                                                          |
| <b>Aprovado por:</b> Carlos Arterio Sorgi                                                            |                                                                                                              | <b>Data de Aprovação:</b>             |                                                          |
| <b>Local de guarda do documento:</b> Laboratório de Inflamação e Imunologia das Parasitoses da FCFRP |                                                                                                              |                                       |                                                          |
| <b>Responsável pelo POP e pela atualização:</b> Grupo IMUNOCOVID                                     |                                                                                                              |                                       |                                                          |
| <b>Setor:</b> Coleta                                                                                 |                                                                                                              | <b>Agente (s):</b> Agentes de coletas |                                                          |


|            |
|------------|
| [REDACTED] |
|------------|

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
28. [REDACTED];
29. [REDACTED];
30. [REDACTED];
31. [REDACTED];
32. [REDACTED];
33. [REDACTED];
34. [REDACTED];
35. [REDACTED];
36. [REDACTED];
37. [REDACTED];
38. [REDACTED];

- [REDACTED] ;
14. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] ;
15. [REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] ;
16. [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] ;
17. [REDACTED] ;
18. [REDACTED]
19. [REDACTED]  
[REDACTED] ;
20. [REDACTED]  
[REDACTED] ;
21. [REDACTED]  
[REDACTED] ;
22. [REDACTED]  
[REDACTED] ;
23. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] ;
24. [REDACTED] ;
25. [REDACTED] ;
26. [REDACTED] ;
27. [REDACTED]  
[REDACTED] .

[REDACTED]



|                                                                                                      |                                                                                                 |                                       |                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                     | <b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>                                                          | POP 008                               |                                                    |
|                                                                                                      | <b>Consórcio de Laboratórios de Pesquisa e Estudos da COVID-19 da Universidade de São Paulo</b> | Versão:<br><b>01</b>                  | Próxima Revisão:<br>02/09/2020<br>(A cada 3 meses) |
| <b>Elaborado por:</b> Ingrid Carmona Garcia                                                          |                                                                                                 | <b>Data da Criação:</b><br>05/05/2020 |                                                    |
| <b>Revisado por:</b> Vinícius Eduardo Pimentel; Pedro Vieira Neto                                    |                                                                                                 | <b>Data de Revisão:</b>               |                                                    |
| <b>Aprovado por:</b> Carlos Arterio Sorgi                                                            |                                                                                                 | <b>Data de Aprovação:</b>             |                                                    |
| <b>Local de guarda do documento:</b> Laboratório de Inflamação e Imunologia das Parasitoses da FCFRP |                                                                                                 |                                       |                                                    |
| <b>Responsável pelo POP e pela atualização:</b> Grupo IMUNOCOVID                                     |                                                                                                 |                                       |                                                    |
| <b>Setor:</b> Coleta                                                                                 |                                                                                                 | <b>Agente (s):</b> Agentes de Coleta  |                                                    |

#### PARAMENTAÇÃO DE EPI PARA USO EM UTI

**Objetivo:**

Realizar adequada paramentação de EPIs para prevenção de contaminação por patógenos, tendo em vista as medidas de proteção padrão, contra gotículas e aerossóis. Proporcionar segurança aos profissionais no desenvolvimento de suas atividades bem como aos pacientes, evitando e reduzindo os riscos à saúde.

**Material necessário:**

39. Scrub Cirúrgico;
40. Avental impermeável descartável;
41. Touca;
42. Pro-pé;
43. Mascara de proteção N95 ou PFF2;
44. Face Shield;
45. Óculos de proteção individual;
46. Luvas nitrílicas;
47. Bolas de algodão;
48. Álcool a 70%;
49. Água e sabão/detergente.

**Descrição do procedimento:**

1. A paramentação deve ser feita na antessala da NB2 da Faculdade de Ciências Farmaceuticas de Ribeirão Preto, Bloco S, 3º andar, onde se encontra todos os EPIs e devem ser deixados os objetos e roupas pessoais;
2. Deve vestir-se com Scrub cirúrgico de uso exclusivo para coleta domiciliar;
3. Remover jóias, piercings e acessórios;
4. Prender cabelo;
5. Vestir touca;
6. Colocar pró-pé;
7. Higienizar as mãos com álcool gel ou lavar com água e sabão;
8. Colocar o primeiro par luvas;
9. Vestir avental impermeável, com mangas longas e punhos;
10. Colocar máscara N95 ou PFF2, e ajusta-la a face;
11. Colocar óculos;
12. Colocar Face Shield e ajusta-lo;
13. Colocar o segundo par de luvas, a fim de cobrir os punhos do avental.


**Bibliografia:**

World Health Organization. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease 2019. 27 Feb. 2020

CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM. COVID-19: orientações sobre a colocação e retirada dos equipamentos de proteção individual (EPIs). 2020.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. NOTA TÉCNICA GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2020. Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (SARS-Cov-2) / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2020. Atualizada em: 31/03/2020.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. (2007). Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings.

|                                                                                                      |                                                                                                 |                                       |                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                     | <b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>                                                          | POP 009                               |                                                    |
|                                                                                                      | <b>Consórcio de Laboratórios de Pesquisa e Estudos da COVID-19 da Universidade de São Paulo</b> | Versão:<br><b>01</b>                  | Próxima Revisão:<br>02/09/2020<br>(A cada 3 meses) |
| <b>Elaborado por:</b> Ingrid Carmona Garcia                                                          |                                                                                                 | <b>Data da Criação:</b><br>05/05/2020 |                                                    |
| <b>Revisado por:</b> Vinícius Eduardo Pimentel; Pedro Vieira Neto                                    |                                                                                                 | <b>Data de Revisão:</b>               |                                                    |
| <b>Aprovado por:</b> Carlos Arterio Sorgi                                                            |                                                                                                 | <b>Data de Aprovação:</b>             |                                                    |
| <b>Local de guarda do documento:</b> Laboratório de Inflamação e Imunologia das Parasitoses da FCFRP |                                                                                                 |                                       |                                                    |
| <b>Responsável pelo POP e pela atualização:</b> Grupo IMUNOCOVID                                     |                                                                                                 |                                       |                                                    |
| <b>Setor:</b> Análise                                                                                |                                                                                                 | <b>Agente (s):</b> Agentes de Análise |                                                    |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

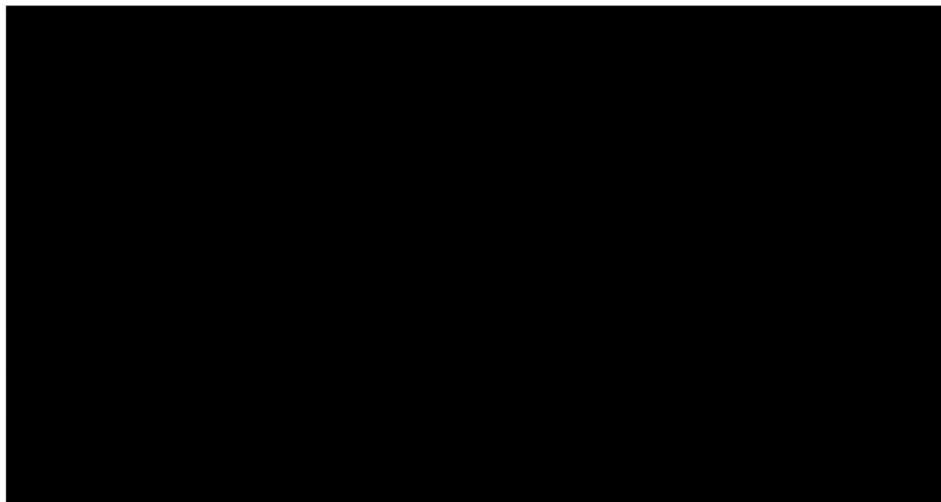
[REDACTED]


[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]



|                                                                                                      |                                                                                                 |                                       |                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                     | <b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>                                                          | POP 011                               |                                                    |
|                                                                                                      | <b>Consórcio de Laboratórios de Pesquisa e Estudos da COVID-19 da Universidade de São Paulo</b> | Versão:<br><b>01</b>                  | Próxima Revisão:<br>02/09/2020<br>(A cada 3 meses) |
| <b>Elaborado por:</b> Ingrid Carmona Garcia                                                          |                                                                                                 | <b>Data da Criação:</b><br>05/05/2020 |                                                    |
| <b>Revisado por:</b> Vinicius Eduardo Pimentel; Pedro Vieira Neto                                    |                                                                                                 | <b>Data de Revisão:</b>               |                                                    |
| <b>Aprovado por:</b> Carlos Arterio Sorgi                                                            |                                                                                                 | <b>Data de Aprovação:</b>             |                                                    |
| <b>Local de guarda do documento:</b> Laboratório de Inflamação e Imunologia das Parasitoses da FCFRP |                                                                                                 |                                       |                                                    |
| <b>Responsável pelo POP e pela atualização:</b> Grupo IMUNOCOVID                                     |                                                                                                 |                                       |                                                    |
| <b>Setor:</b> Coleta                                                                                 |                                                                                                 | <b>Agente (s):</b> Agentes de Coleta  |                                                    |

[REDACTED]

**Objetivo:**

[REDACTED]

**Material necessário:**


[REDACTED]

**Descrição do procedimento:**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

|                                                                                                      |                                                                                                 |                                       |                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                     | <b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>                                                          | POP 012                               |                                                    |
|                                                                                                      | <b>Consórcio de Laboratórios de Pesquisa e Estudos da COVID-19 da Universidade de São Paulo</b> | Versão:<br><b>01</b>                  | Próxima Revisão:<br>02/09/2020<br>(A cada 3 meses) |
| <b>Elaborado por:</b> Ingrid Carmona Garcia                                                          |                                                                                                 | <b>Data da Criação:</b><br>05/05/2020 |                                                    |
| <b>Revisado por:</b> Vinicius Eduardo Pimentel; Pedro Vieira Neto                                    |                                                                                                 | <b>Data de Revisão:</b>               |                                                    |
| <b>Aprovado por:</b> Carlos Arterio Sorgi                                                            |                                                                                                 | <b>Data de Aprovação:</b>             |                                                    |
| <b>Local de guarda do documento:</b> Laboratório de Inflamação e Imunologia das Parasitoses da FCFRP |                                                                                                 |                                       |                                                    |
| <b>Responsável pelo POP e pela atualização:</b> Grupo IMUNOCOVID                                     |                                                                                                 |                                       |                                                    |
| <b>Setor:</b> Coleta                                                                                 |                                                                                                 | <b>Agente (s):</b> Agentes de Coleta  |                                                    |

**Objetivo:**

[REDACTED]

**Material necessário:**


[REDACTED]

**Descrição do procedimento:**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

|                                                                                                      |                                                                                                 |                                       |                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                     | <b>PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO</b>                                                          | POP 013                               |                                                    |
|                                                                                                      | <b>Consórcio de Laboratórios de Pesquisa e Estudos da COVID-19 da Universidade de São Paulo</b> | Versão:<br><b>01</b>                  | Próxima Revisão:<br>02/09/2020<br>(A cada 3 meses) |
| <b>Elaborado por:</b> Ingrid Carmona Garcia                                                          |                                                                                                 | <b>Data da Criação:</b><br>05/05/2020 |                                                    |
| <b>Revisado por:</b> Vinícius Eduardo Pimentel; Pedro Vieira Neto                                    |                                                                                                 | <b>Data de Revisão:</b>               |                                                    |
| <b>Aprovado por:</b> Carlos Arterio Sorgi                                                            |                                                                                                 | <b>Data de Aprovação:</b>             |                                                    |
| <b>Local de guarda do documento:</b> Laboratório de Inflamação e Imunologia das Parasitoses da FCFRP |                                                                                                 |                                       |                                                    |
| <b>Responsável pelo POP e pela atualização:</b> Grupo IMUNOCOVID                                     |                                                                                                 |                                       |                                                    |
| <b>Setor:</b> Análise                                                                                |                                                                                                 | <b>Agente (s):</b> Agentes de Análise |                                                    |

[REDACTED]

**Objetivo:**

[REDACTED]

**Material necessário:**

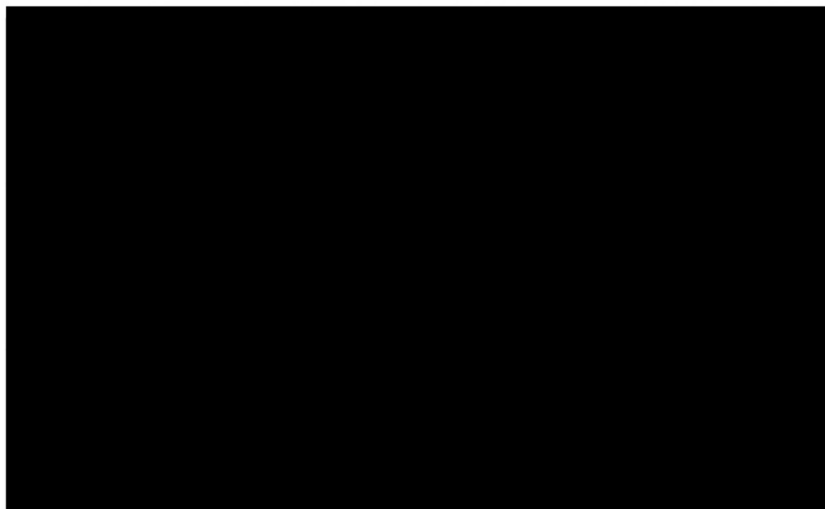
[REDACTED]

**Descrição do procedimento:**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



# MANUAL DE PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

**BSL-2**



## ÍNDICE

|                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. INTRODUÇÃO .....                                                                                                  | 47 |
| 2. DEFINIÇÕES .....                                                                                                  | 47 |
| 3. TREINAMENTOS/INFORMAÇÕES .....                                                                                    | 48 |
| 3.1 Vigilância médica e de saúde .....                                                                               | 48 |
| 3.2 Normas de vigilância sanitária de profissionais que têm contato com<br>Microrganismos da classe de risco 2 ..... | 49 |
| 4. EPIS DE USO OBRIGATÓRIO .....                                                                                     | 49 |
| 5. CUIDADOS GERAIS DURANTE EXECUÇÃO EM LABORATÓRIOS .....                                                            | 49 |
| 5.1 Nível de Biossegurança 2 – NB2: .....                                                                            | 51 |
| 6. RECEBIMENTO/TRANSPORTE.....                                                                                       | 52 |
| 6.1 Transporte Seguro de Amostras e Materiais Infeciosos .....                                                       | 52 |
| 6.2 Documentação e embalagem .....                                                                                   | 52 |
| 6.3 Recebimento de material potencialmente infectante.....                                                           | 53 |
| 7. HIGIENIZAÇÃO DE SUPERFÍCIES E EQUIPAMENTOS:.....                                                                  | 53 |
| 7.1 Procedimentos usuais de desinfecção:.....                                                                        | 54 |
| 7.1.1 Álcool a 70%(etanol ou isopropílico).....                                                                      | 54 |
| 7.1.2 Hipoclorito de sódio 1%: .....                                                                                 | 55 |
| 7.2 Procedimento usual de esterilização.....                                                                         | 55 |
| 7.2.1 Autoclavação .....                                                                                             | 55 |
| 8. DESCARTE.....                                                                                                     | 55 |
| 9. CONDUTAS EM DERRAMAMENTOS E ACIDENTES LABORATORIAIS<br>COM MATERIAL POTENCIALMENTE INFECTANTE .....               | 56 |
| 10. ACIDENTES OCUPACIONAIS .....                                                                                     | 57 |
| 10.1 Vias de Infecções:.....                                                                                         | 57 |
| 10.2 Procedimento pós exposição a materiais biológicos.....                                                          | 57 |
| 10.3 Avaliação do Risco de Exposição em caso de acidentes: .....                                                     | 57 |
| 11. MAPA DO LABORATÓRIO NB2.....                                                                                     | 59 |
| 12. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                                                                                 | 60 |

## 7. INTRODUÇÃO

Materiais biológicos manuseados em laboratórios são, quase sempre, fontes de contaminações. As Boas Práticas em Laboratório, seguindo as regras da Biossegurança devem ser adotadas para minimizar a ocorrência de eventuais acidentes, contaminações ambientais e do corpo técnico operacional.

De acordo com os critérios de patogenicidade os microrganismos podem ser classificados com base no seu potencial patogênico, para o homem e para os animais, a saber:

- **Classe de risco 2-** (risco individual moderado e risco limitado para a comunidade) – patógeno capaz de causar doença ao homem ou aos animais, mas que não consiste em sério risco a quem manipula, à comunidade, aos seres vivos e ao meio ambiente quando manipulado em condições de contenção.
- **Classe de risco 3-** (elevado risco individual e risco limitado para a comunidade) – patógeno que geralmente causa doenças graves ao homem ou aos animais e pode representar sério risco a quem o manipula.

Os laboratórios, de um modo geral, podem ser classificados no nível 2 de biossegurança, mas trabalhamos com materiais biológicos que podem conter microrganismos classificados nos níveis 3, e por esta razão necessitamos de procedimentos adequados para o trabalho no laboratório.

As exposições laboratoriais podem causar contaminações, mas a existência de medidas eficazes de tratamento e prevenção limita os riscos.

## 7. DEFINIÇÕES

- Aerossóis: Gotas de líquido dispersas no ar.
- Amostras biológicas para diagnóstico: são materiais de origem humana ou animal para análise (como excrementos, secreções, sangue e derivados, tecidos e líquidos orgânicos) com fins diagnóstico.
- Anti-séptico: Agente químico ou físico utilizado para desinfecção de tecido vivo, capaz de destruir ou inibir o crescimento de microrganismos na área aplicada.

- Descontaminação: Destruição ou remoção (total ou Concorrente) de micro-organismos dos artigos e superfícies.
- Desinfecção: Destruição ou inibição do crescimento de micro-organismos patógenos não esporulados ou em estado vegetativo, de superfícies.
- EPIs: Equipamento de proteção individual.
- Esterilização: Processo de destruição de todos os micro-organismos, incluindo os esporos.
- Limpeza: Processo de remoção de sujidade.
- Sanitização: Processo destinado à redução da maioria das bactérias patogênicas presentes.
- Substâncias infectantes: são apresentações que contêm microrganismos viáveis (tais como bactérias, vírus, riquetsias, parasitas, fungos ou microrganismos recombinantes, híbrido ou mutante) sabidamente capazes de provocar doença ao homem ou animais.

## 7. TREINAMENTOS/INFORMAÇÕES

Funcionários e pessoas que têm acesso a área laboratorial estão sujeitos à exposição ocasional e acidental a microrganismos que pertencem a grupos de risco mais elevados, portanto, se faz necessária a adoção de planos e normas de segurança, na prevenção de acidentes e minimização de exposições.

### 3.1 Vigilância médica e de saúde

São objetivos da vigilância médica e de saúde do pessoal que trabalha em áreas de risco por exposição a agentes biológicos:

- Prevenir o aparecimento de doenças profissionais em indivíduos saudáveis, através de exames regulares;
- Programar, orientar e verificar a realização de imunizações ativas ou passivas para prevenção e minimização de risco de infecção, quando houver;
- Providenciar o diagnóstico precoce dos casos de infecção ocupacional;
- Avaliar a eficácia de equipamentos e de medidas de proteção e prevenção.

### **3.2 Normas de vigilância sanitária de profissionais que têm contato com Microrganismos da classe de risco 2**

- É obrigatória a realização de exames de saúde clínico e laboratorial
- É recomendada a coleta de amostra sorológica para análise comparativa imediatamente após a exposição.
- É necessário manter registro de casos de doenças e faltas.
- O profissional e/ou seu médico têm a responsabilidade de informar sobre todas as faltas decorrentes por doenças.
- Mulheres em idade fértil precisam ser informadas sobre os riscos de exposição profissional a microrganismos patógenos. Informar o responsável pelo laboratório, imediatamente quando estiver gestante e/ou amamentando, para tomada de medidas preventivas contra possíveis infecções por exposição desnecessária (que coloquem em risco a saúde da mãe e da criança). Medidas preventivas a serem tomadas para a proteção do feto variam de acordo com os patógenos aos quais a gestante está exposta.

#### **4. EPIS DE USO OBRIGATÓRIO**

Nas áreas restritas ao NB2 é obrigatório o uso de:

- Máscaras (N95 ou PFF2)
- Óculos e Faceshield: na realização de procedimentos em que haja possibilidade de respingos de sangue ou outros fluidos corpóreos, nas mucosas da boca, nariz e olhos.
- 2 pares de Luvas (uma sobre a outra), trocar no momento em que cair sangue ou componentes.
- Scrubs;
- Jalecos de manga longa com gramatura 60 ou similares;
- Calçados fechados de boa aderência ao solo.

#### **7. CUIDADOS GERAIS DURANTE EXECUÇÃO EM LABORATÓRIOS**

- Ter a máxima atenção durante a realização dos procedimentos.
- É proibida a pipetagem com a boca.
- Nestas áreas é proibido comer, beber, fumar, guardar alimentos ou aplicar produtos cosméticos.

- É proibido levar quaisquer materiais a boca e língua.
- Manter as áreas de trabalho limpa, organizada e livre de materiais que não são usados durante a atividade em execução.
- As superfícies de trabalho precisam ser desinfetadas após qualquer derramamento de material potencialmente perigoso, bem como ao final do expediente.
- É obrigatório lavar as mãos antes e após cada manuseio de material químico e biológico, bem como antes de saírem do laboratório e áreas de produção.
- Todos os processos técnicos devem ser realizados de forma a reduzir ao mínimo o perigo de formação de aerossóis ou de gotículas. Quando houver técnicas de maiores riscos de formação destes, conduzir o procedimento em capela.
- Durante o trabalho no laboratório, a equipe usará aventais próprios, de uso restrito nestas áreas.
- As roupas contaminadas precisam ser desinfetadas com técnica adequada.
- A indumentária para proteção dentro do laboratório não pode ser guardada no mesmo armário com objetos e vestuário pessoais.
- Os óculos de segurança e os protetores de face (visores ou faceshield), assim como outros dispositivos de proteção, devem ser usados sempre que forem indicados para a proteção de olhos e face contra os salpicos ou contra o impacto de objetos.
- Nas áreas de serviço onde há risco de exposição a agentes infectantes e químicos, somente será permitida a entrada de pessoas devidamente alertadas sobre os eventuais perigos e que preencham determinadas condições (vacinações, por ex.).
- Durante o trabalho, as portas destas áreas permanecerão fechadas. O acesso de crianças e animais é proibido.
- Manter programa de controle de artrópodes e roedores.
- Luvas adequadas ao trabalho serão usadas em todas as atividades que possam resultar em contato direto com material biológico e químico. Depois de usadas, as luvas serão removidas em condições

assépticas e descartadas em lixo para plásticos classe 1. Em seguida, lavar as mãos.

- Todo lixo classe 1 segue para autoclavação para posterior descarte.
- Todo e qualquer derramamento de material, acidente, exposições efetivas ou possíveis a materiais infecciosos precisam ser levados imediatamente ao conhecimento do responsável pelo laboratório.
- As áreas de trabalho e armazenamento precisam ser adequadas para acesso a materiais de modo a evitar o congestionamento de mobiliário, equipamentos e objetos.
- É proibida a colocação de vasos de plantas ornamentais nestes ambientes.
- Todo e qualquer agente desinfetante e anti-séptico utilizado precisa ser registrado na ANVISA e conferido quanto à data de validade.

#### **5.1 Nível de Biossegurança 2 – NB2:**

Áreas de manuseio de materiais biológicos são classificadas em Nível de Biossegurança 2, onde há necessidade de algumas providências preventivas à saber:

- Portas de acesso áreas onde ocorra manuseio de material potencialmente infectante precisam ter Sinalizações com Risco Biológico – Área Restrita.
- O acesso ao laboratório deve ser limitado ou restrito de acordo com a definição do responsável, quando estiver sendo realizado experimento ou procedimentos que acarretem em risco de exposição.
- As superfícies de trabalho devem ser descontaminadas ao menos uma vez ao dia ou sempre que ocorrer derramamento de material potencialmente infectante.
- Todo resíduo líquido ou sólido contaminado deve ser descontaminado ou inativado antes de ser descartado, assim como todo material ou equipamento que esteve em contato com agente contaminante.
- Deve-se utilizar dispositivo mecânico para pipetagem, pois é impróprio e arriscado pipetar com a boca.

- Pessoal do laboratório e áreas produtivas, que impliquem em risco de contaminação, precisa ter treinamento técnico específico no manejo de agentes patogênicos e ser supervisionados por profissionais de competência técnica.
- Procedimentos nos quais exista possibilidade de formação de aerossóis infecciosos devem ser conduzidos em cabines de segurança biológica ou outro equipamento de contenção física.
- O responsável tem o dever de limitar o acesso ao laboratório. Cabe a ele a responsabilidade de avaliar cada situação de risco e autorizar quem poderá ter acesso às áreas de acesso restrito.
- Todo o lixo do laboratório deve ser adequadamente descontaminado ou inativado.
- Uma autoclave precisa estar disponível para descontaminação no interior ou próximo às áreas de risco de modo a permitir a descontaminação de material biológico previamente de descarte de material classe 1.

## **6. RECEBIMENTO/TRANSPORTE**

### **6.1 Transporte Seguro de Amostras e Materiais Infecciosos**

É proibida a remessa de substâncias de potencial infectante não identificáveis ou não marcadas como tais. Tal procedimento pode acarretar perigo para os o serviço de transporte, e a quem recebe a remessa.

O responsável pela remessa precisa ser treinado, de forma a garantir o manuseio dentro das normas de biossegurança, bem como acondicionar e identificar o material evitando eventuais acidentes.

### **6.2 Documentação e embalagem**

- A documentação que acompanha as remessas de amostras biológicas potencialmente infectante devem conter: informações de origem, destino, cuidados de manuseio, alerta de risco e procedimento de emergência em caso de acidente.
- A embalagem de transporte precisa ser impermeável, conter material absorvente envolvendo o recipiente em contato direto com a amostra, envolto em saco plástico.

**6.3 Recebimento de material potencialmente infectante**

O responsável pelo recebimento de tais materiais precisa ser treinado quanto à procedimentos de biossegurança.

O recipiente de transporte somente deve ser aberto para conferência e manuseio de seu conteúdo em ambiente laboratorial, por profissional paramentado.

Verificar ocorrência de possível vazamento e/ou quebra, para realização de procedimento de descontaminação e desprezo.

**7 HIGIENIZAÇÃO DE SUPERFÍCIES E EQUIPAMENTOS:**

| O que?                         | Quando                                   | Com o que ?                                         | Como                                                                                                                                          |
|--------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aparelhos</b>               | Semanalmente                             | Pano ou papel descartável; Lysorform; Álcool a 70%. | Remover a contaminação; Limpeza; Passar sobre a superfície e deixar solução em contato por 15 minutos, depois secar com papel absorvente seco |
|                                | Após exposição à material biológico      |                                                     |                                                                                                                                               |
| <b>Autoclave</b>               | Semanalmente                             | Água e Sabão                                        | Limpeza mecânica                                                                                                                              |
| <b>Banho-maria</b>             | Semanalmente                             | Água e sabão; Álcool a 70%.                         | Retirar a água; Limpeza; Passar sobre a superfície e deixar solução em contato por 15 minutos, depois secar com papel absorvente seco         |
| <b>Centrífugas</b>             | Após utilização                          | Álcool a 70%                                        | Passar sobre a superfície e deixar solução em contato por 15 minutos, depois secar com papel absorvente seco                                  |
|                                | Após contaminação com material biológico |                                                     |                                                                                                                                               |
| <b>Estufa</b>                  | Mensalmente                              | Água e Lysorform; Álcool a 70%.                     | Limpeza; Passar sobre a superfície e                                                                                                          |
|                                | Após contaminação Com material biológico |                                                     |                                                                                                                                               |
| <b>Cabine de Fluxo Laminar</b> | Diariamente (Antes e após o Uso)         | Álcool a 70%.                                       | Passar sobre a superfície e deixar solução em contato por 15 minutos, depois secar                                                            |

|                  |                                                         |                                                        |                                                                                                                                      |
|------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  |                                                         |                                                        | com papel absorvente seco e posteriormente ligar a UV                                                                                |
| <b>Freezer</b>   | Mensalmente                                             | Água e Álcool a 70%.                                   | Transferir o conteúdo para outro freezer; Degelar; Limpeza.                                                                          |
| <b>Geladeira</b> | Mensalmente                                             | Água e Álcool a 70%.                                   | Transferir o conteúdo para outro freezer; Degelar; Limpeza.                                                                          |
| <b>Bancadas</b>  | Diariamente ou Após contaminação com material biológico | Pano ou papel descartável; Álcool a 70%.               | Remover a contaminação; Passar sobre a superfície e deixar solução em contato por 15 minutos, depois secar com papel absorvente seco |
| <b>Pisos</b>     | Diariamente ou Após contaminação com material biológico | Pano ou papel; Água e sabão; Solução de hipoclorito 1% | Remover a contaminação; Limpeza; Passar pano embebido na solução e aguardar 30 minutos para secagem com pano seco                    |
| <b>Pias</b>      | Diariamente                                             | Água e Lysoform                                        | Limpeza.                                                                                                                             |
| <b>Lixeiras</b>  | Semanalmente                                            | Água e sabão; Solução de hipoclorito 5%                | Limpeza; Deixar de molho em solução por 30 minutos, enxaguar, secar com material absorvente.                                         |

### 7.1 Procedimentos usuais de desinfecção:

#### 7.1.1 Álcool a 70%(etanol ou isopropílico)

O álcool a 70% (v/v) é um dos desinfetantes mais empregados no laboratório.

\*Utilização: para desinfecção da pele, bancada e equipamentos.

\*Procedimento: Após a limpeza com água e Lysorform deve-se passar um pano superabsorvente embebido com a solução de álcool a 70%.

\*Tempo de inativação: deixar a superfície a ser descontaminada em contato com a solução por no mínimo 15 minutos.

\*Preparo do Álcool a 70% (v/v):

Etanol a 95° (p/v).....73,7ml

Água destilada q.s.p..... 100 ml

#### **7.1.2 Hipoclorito de sódio 1%:**

\*Utilização: descontaminação de pisos, vidrarias, inativação química de material biológico.

\*Procedimento: Após a limpeza com água e Lysoform deve-se passar um pano superabsorvente embebido absorvente com a solução de hipoclorito 5% no piso, ou submergir vidrarias, faceshield em solução, garantindo que a solução esteja em contato com toda parede do objeto a ser descontaminado.

Atenção, para descontaminação de resíduos líquidos e semi-sólidos, colocar hipoclorito concentrado na proporção de 1 para 19 partes do resíduo em descontaminação.

\*Tempo de inativação: deixar em contato a superfície a ser descontaminada por no mínimo 30 minutos.

### **7.2 Procedimento usual de esterilização**

#### **7.2.1 Autoclavação**

Procedimento de inativação com calor úmido à alta pressão.

\*Utilização: descontaminação de utensílios laboratoriais, bem como descontaminação de material para descarte.

\*Procedimento: 121°C, 1 atm (vide instrução operacional do equipamento).

\*Tempo de inativação: mínimo de 15 minutos.

### **8 DESCARTE**

Materiais que estiveram em contato com amostras potencialmente infectantes devem ser descontaminados antes de saírem da área de trabalho onde foram manipulados.

Todo material pérfuro-cortante, mesmo que estéril, deve ser desprezado em recipientes resistentes à perfuração com tampa.

Todos materiais e amostras contaminados precisam ser desinfetados, antes de serem descartados ou limpos para uso posterior. Devem ser colocados em sacos plásticos à prova de vazamento e identificados, antes de serem auto clavados. Esses sacos devem ser mantidos em vasilhames de paredes rígidas, laváveis e identificados, colocados em área restrita.

### **9 CONDUTAS EM DERRAMAMENTOS E ACIDENTES**

#### **LABORATORIAIS COM MATERIAL POTENCIALMENTE INFECTANTE**

- Em caso de derramamento de material biológico, o local precisa ser imediatamente identificado com alerta de RISCO e isolado;
- Cobrir a área de derramamento completamente com material absorvente e aplicar solução de hipoclorito concentrado. Após 30(trinta) minutos, deve ser iniciado o procedimento de limpeza. Utilize material absorvente descartável (toalhas de papel, compressas de gaze, panos de limpeza) para absorver o derramamento. Se o volume derramado for grande, pode ser usado material absorvente granulado para absorver o líquido;
- Use luvas (resistentes), avental e proteção facial, proteger os calçados com material impermeável e descartável;
- Se o derramamento contiver vidro quebrado ou outros objetos, esses devem ser descartados sem contato manual direto. Podem ser usadas folhas rígidas de cartão ou pás de lixo plásticas, dotadas de dispositivo para impulsionar os detritos em um recipiente para os recolher; ou usar pinças. Estas deverão ser descartadas juntamente com os objetos num recipiente apropriado para material com risco biológico e à prova de perfurações;
- Se houver a possibilidade de formação de gotas, ex: quebra dentro da centrífuga, o equipamento deve permanecer fechado durante pelo menos meio hora a fim de permitir que as gotas assentem, antes de se iniciar a descontaminação;
- Absorver a maior parte do líquido antes da limpeza;
- Enxágue o local do derramamento com água a fim de remover produtos químicos nocivos ou odores.
- Seque o local do derramamento para prevenir escorregões.

- Todo material descartável utilizado na descontaminação precisa ser esterilizado antes de ser descartado.

## **10 ACIDENTES OCUPACIONAIS**

### **10.1 Vias de Infecções:**

Via aérea: Inalação de aerossóis com soluções ou partículas infectantes que podem se formar durante a remoção de tampas de tubos de ensaio ou frascos, em pipetagem rápida, por centrifugação de tubos destampados e/ou por aquecimento rápido.

Oral: Geralmente ocorre por pipetagem com a boca ou o ato de levar a mão ou objetos contaminados à boca.

Inoculação direta: Picadas acidentais de agulhas, lancetas, cacos de vidro, arranhões ou cortes podem ser facilmente contaminados por contato com amostras biológicas infectantes.

Mucosas: Contato direto ou indireto de agente infectante com as mucosas da boca e olhos.

### **10.2 Procedimento pós exposição a materiais biológicos**

- Comunicar imediatamente um representante de Biossegurança ou responsável pelo Laboratório.
- Aplicar solução antisséptica sobre a região exposta ao agente potencialmente infectante percutânea ou cutânea (PVPI, álcool iodado ou álcool 70%) e na mucosa oral (clorexidina a 4%), deixando em contato por um tempo mínimo de 15 minutos;
- Nas exposições de mucosas e olhos, deve-se lavar exaustivamente com água ou solução fisiológica;
- Atenção: a utilização de soluções irritantes como éter, hipoclorito de sódio ou glutaraldeído são contraindicados.

### **10.3 Avaliação do Risco de Exposição em caso de acidentes:**

Cabe ao responsável e/ou à Comissão de Biossegurança avaliar e classificar a cada caso de acidente ocorrido em particular o grau de risco e medidas a serem tomadas, com base em informações técnicas científicas e relato dos envolvidos.

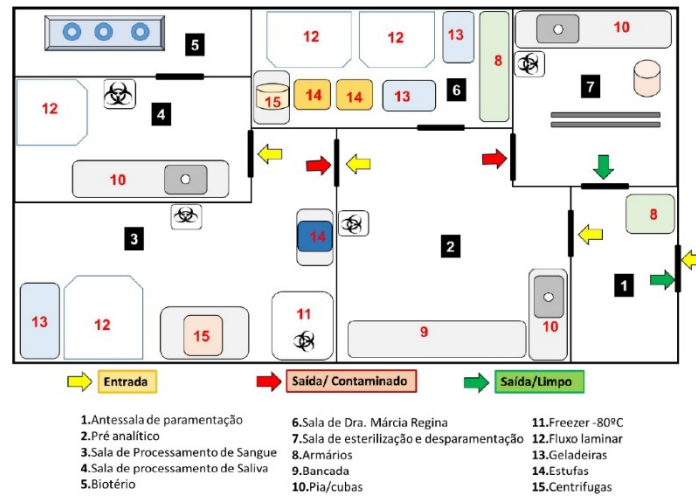
Para a tomada de decisões, é preciso reunir a maior quantidade de informações possíveis, como:

- Definição do tipo de material biológico envolvido;
- Gravidade e tipo da exposição;
- Identificação ou não do paciente-fonte e de sua condição sorológica anti-HIV, hepatites, dentre outros;

Os acidentes mais graves, geralmente, são os que envolvem:

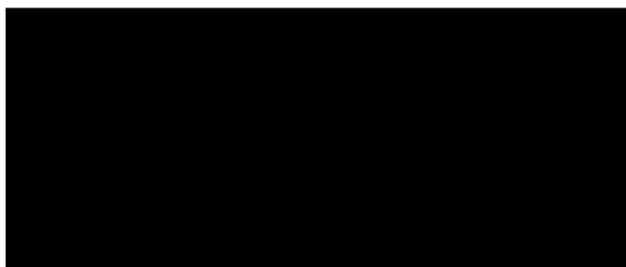
- Maior volume de sangue: Lesões profundas provocadas por material perfuro cortante, com presença de sangue visível no instrumento, acidentes com agulhas previamente utilizadas na veia ou artéria do paciente e acidentes com agulhas de grosso calibre;
- Maior inoculo viral: representado por pacientes-fonte com infecção pelo HIV/aids em estágios avançados da doença ou com infecção aguda pelo HIV. São situações que apresentam viremias elevadas.

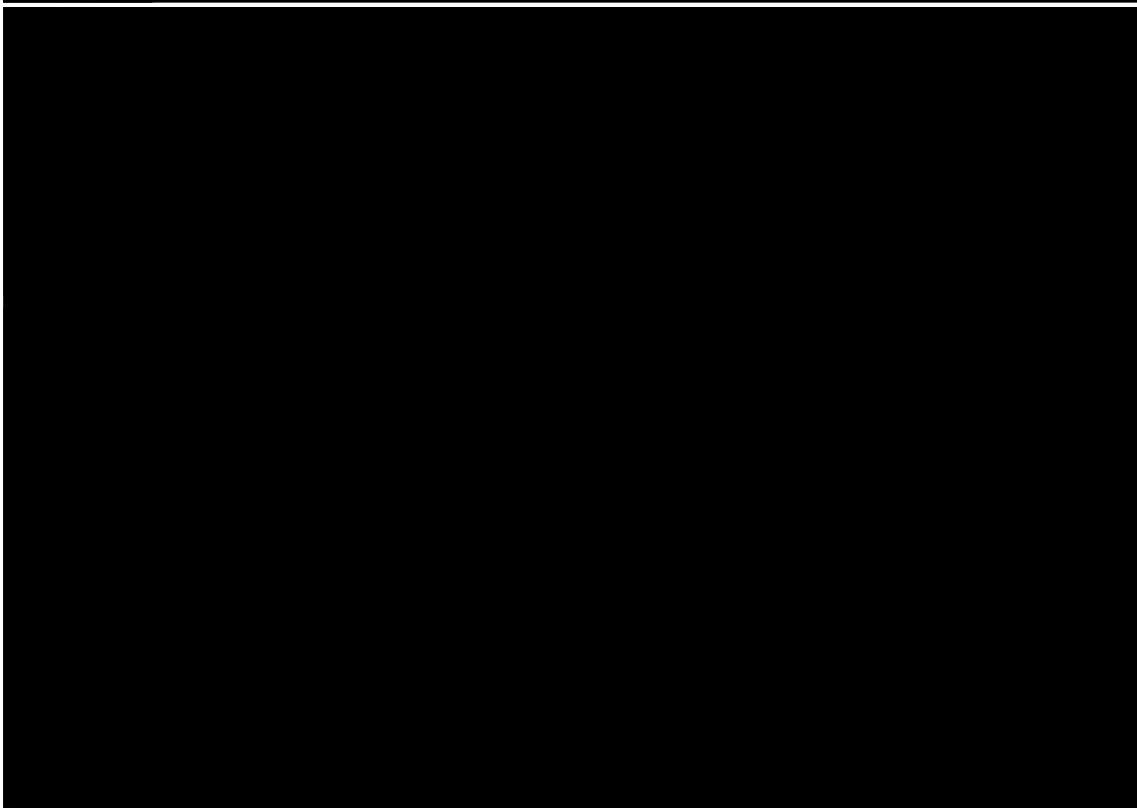
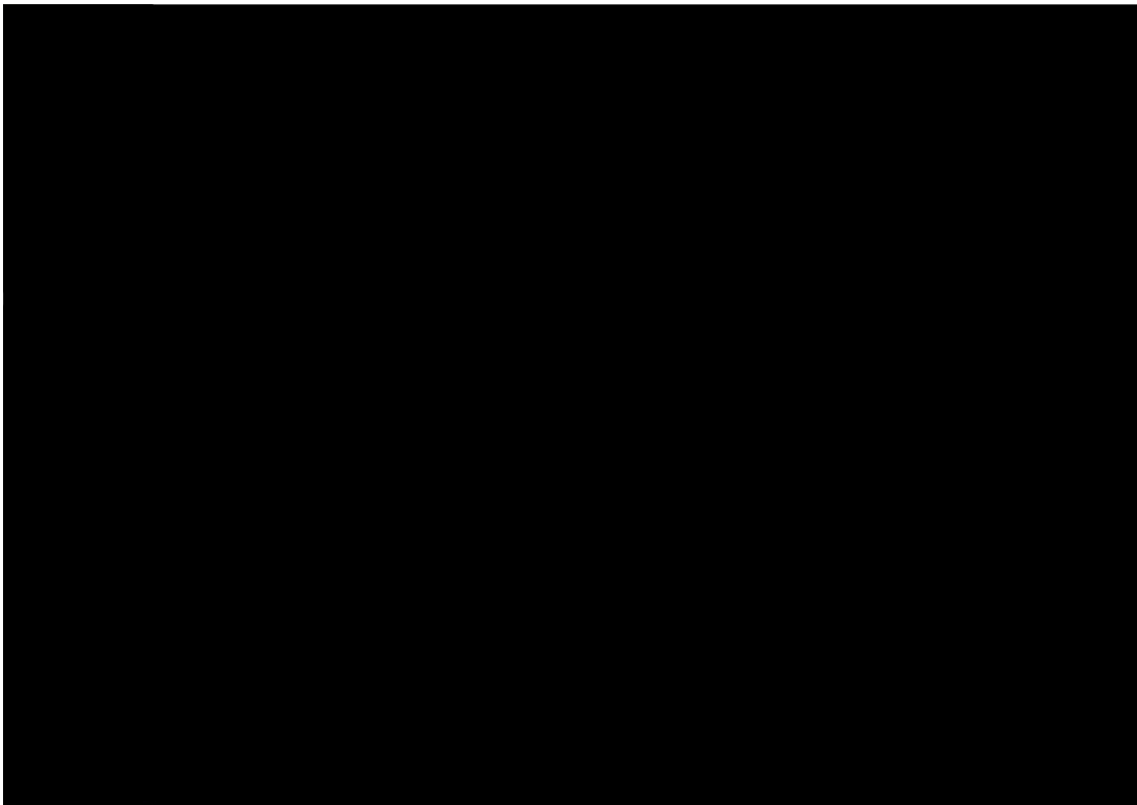
11. MAPA DO LABORATÓRIO NB2

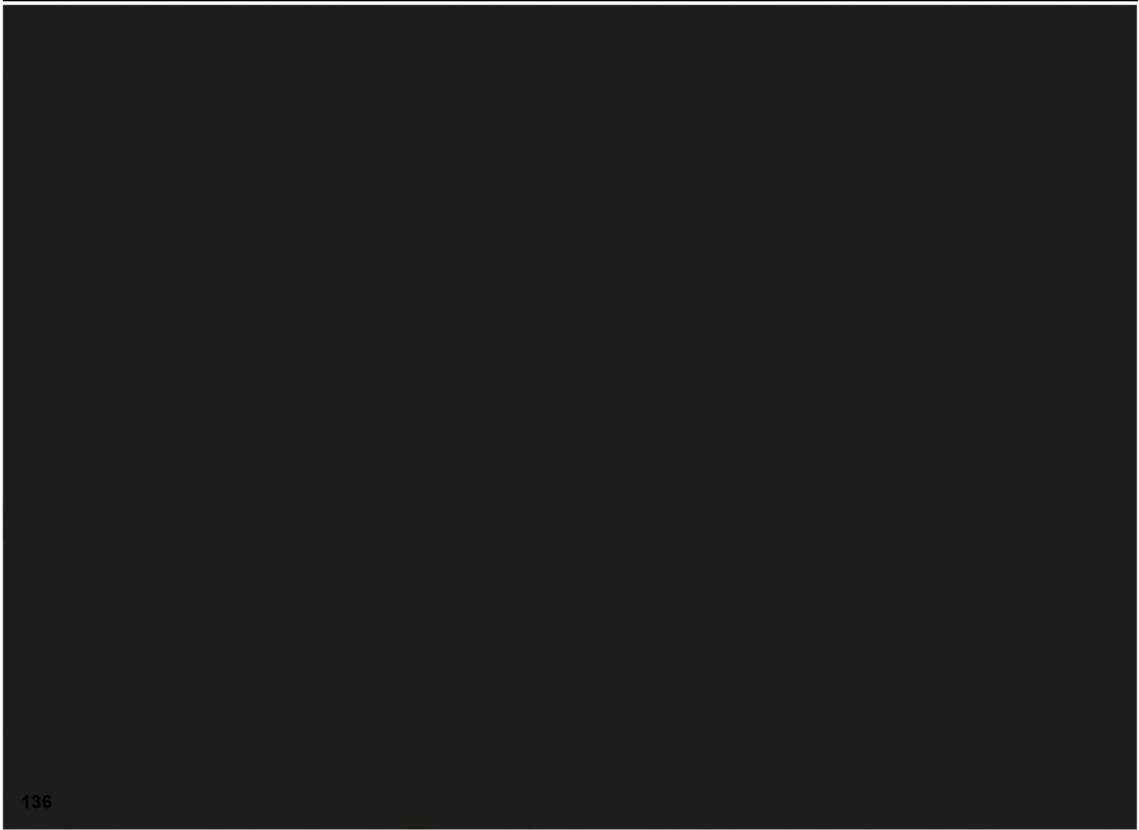
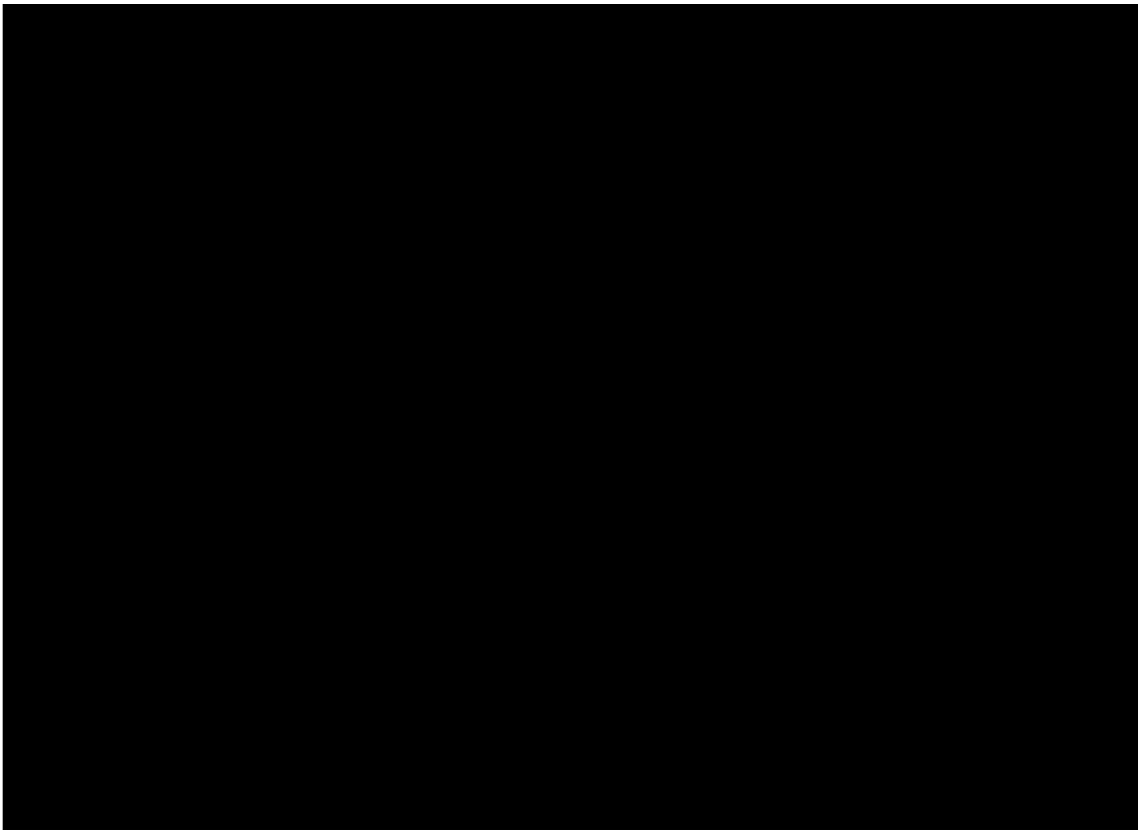


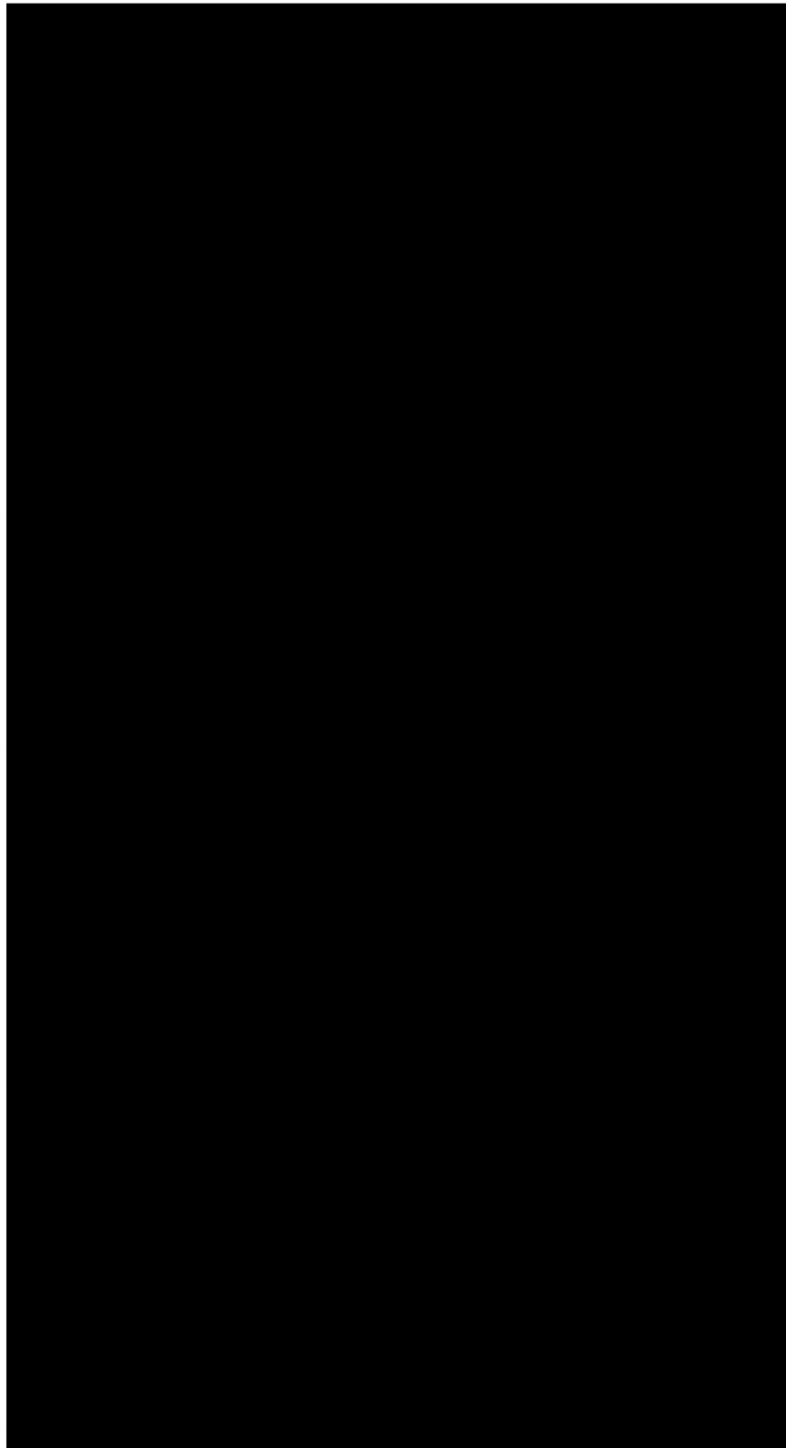
**12 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

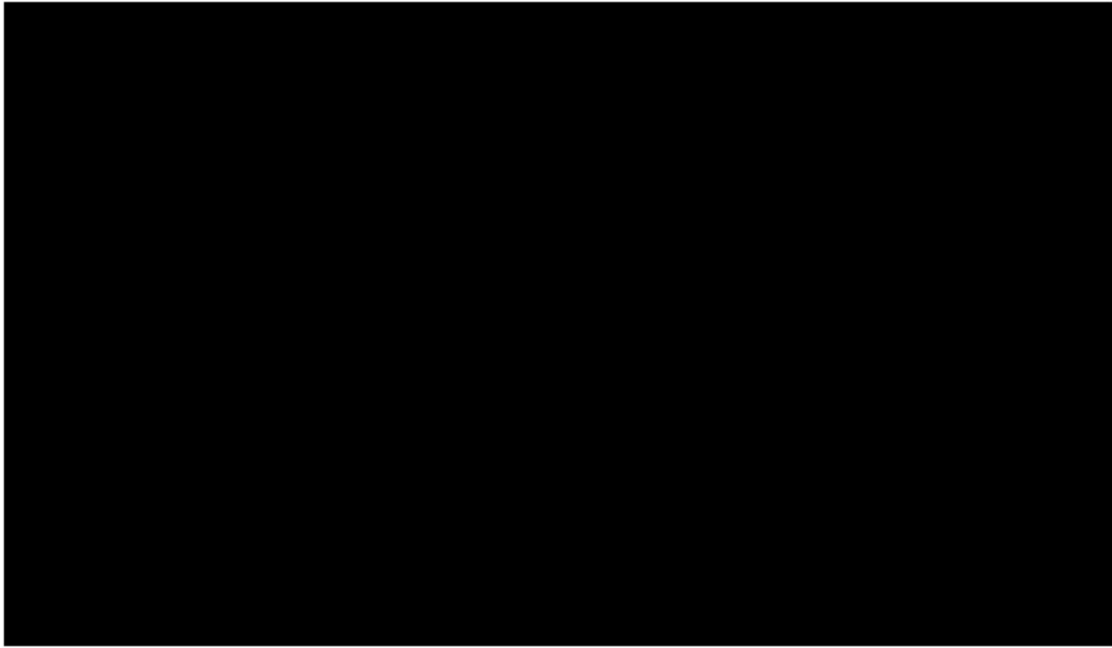
- Biossegurança em laboratório biomédicos e de microbiologia / Ministério da Saúde,  
Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica.  
– 2 ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
- MACHADO, C.M. Rotinas de limpeza, Laboratório de Virologia do IMISP – FMUSP, SP, 2001.
- Manual de Biossegurança dos Ambulatórios da Faculdade de Odontologia da PUCRS. Comissão de biossegurança, Porto Alegre, 2006.
- Ministério da Saúde. Coordenação de controle de infecção  
Processamento de Artigos e Superfícies em Estabelecimento de Saúde – 2 ed.  
–Brasília, 1994
- SOUZA, M.M. Biossegurança no laboratório clínico. Ed. Eventos, RJ, 1998



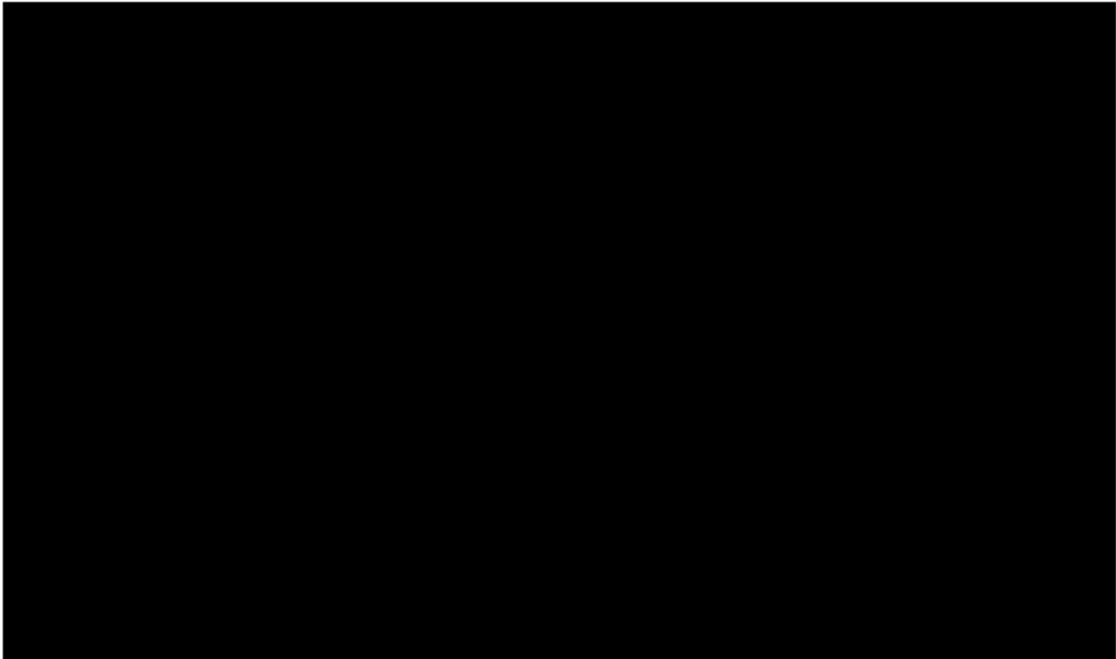




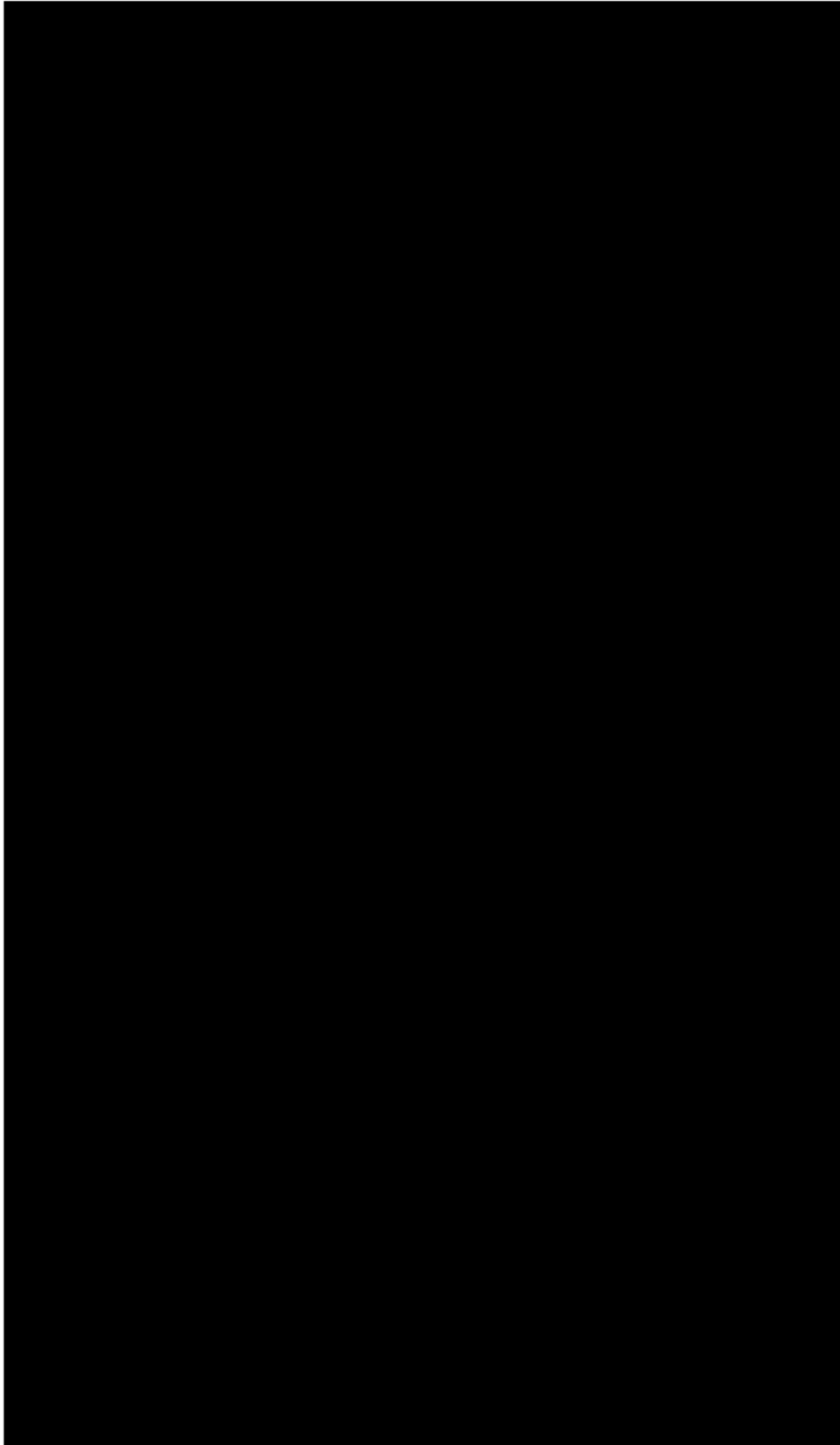


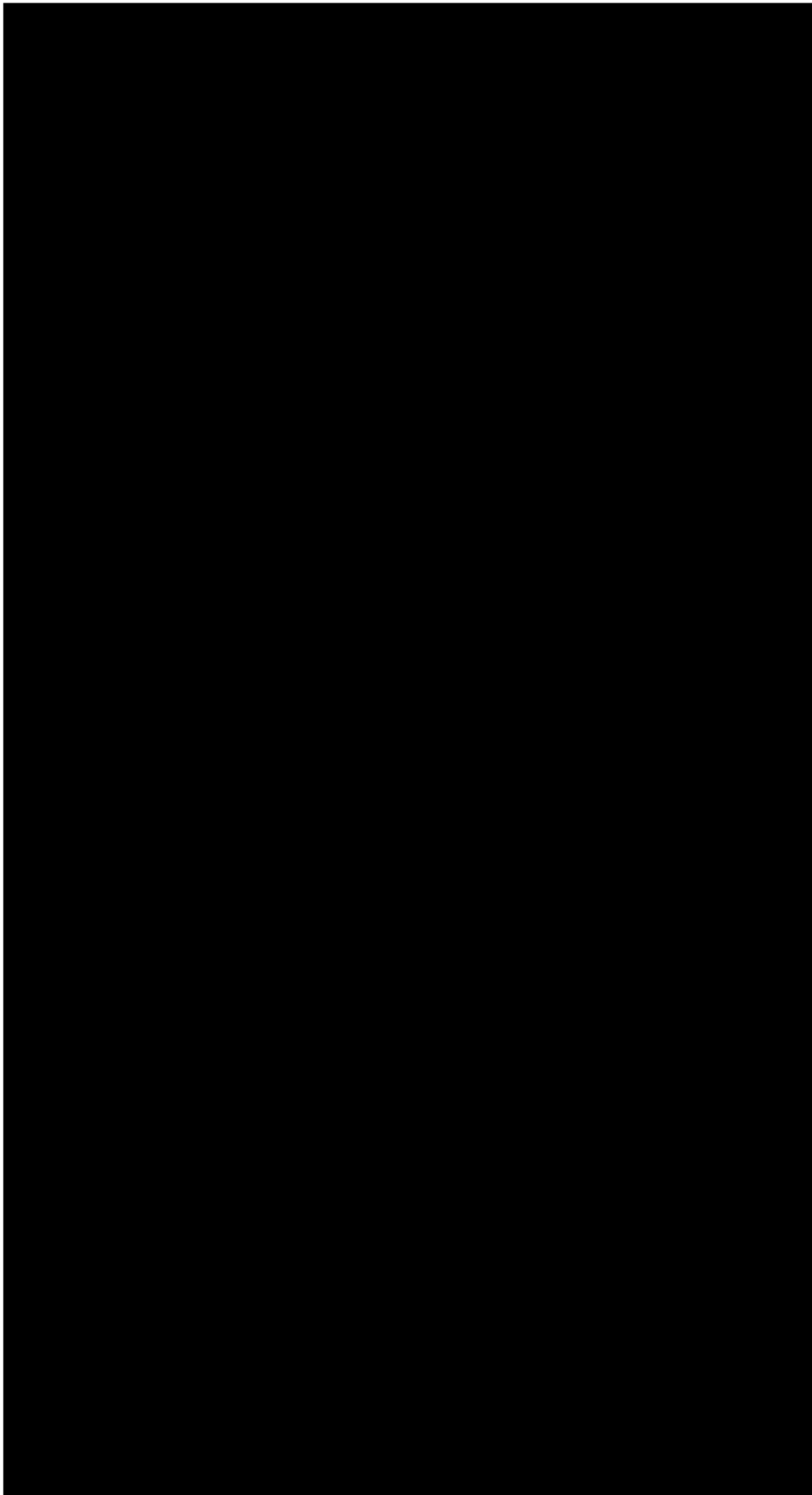


138



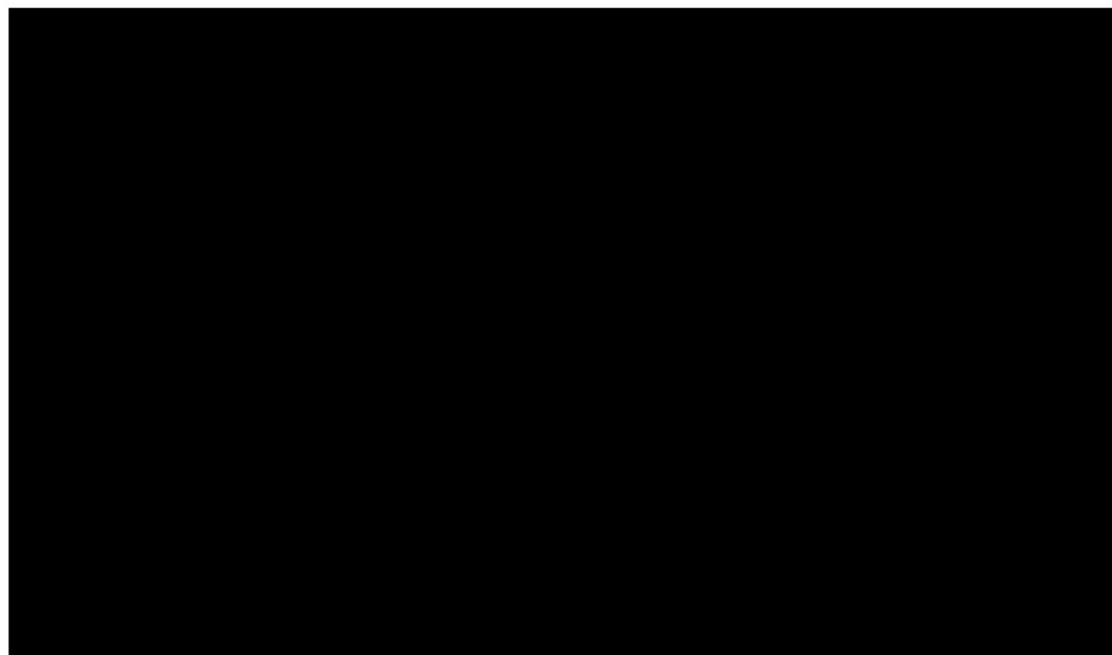
139







142



143

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

**Nome da Pesquisa:** “*Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave: busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes infectados por SARS-CoV2*”

**Pesquisadora responsável:** Dra. Cristina Ribeiro de Barros Cardoso, professora e pesquisadora da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP, onde a pesquisa será feita.

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa chamada “*Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave: busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes infectados por SARS-CoV2*”, que será realizada por um grupo de pesquisadores coordenado pela Professora Dra. Cristina Ribeiro de Barros Cardoso. O objetivo dessa pesquisa é avaliar como está o sistema de defesa do organismo durante a COVID-19, causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Essa pesquisa poderá ajudar a entender a doença e a criar novos tratamentos no futuro. Os avanços na área da saúde ocorrem através de pesquisas como essa e, por isso, sua participação é importante.

**Nessa pesquisa vamos precisar de sangue, saliva, de secreção nasal/garganta e/ou pulmonar (material biológico) das pessoas. Essas pessoas serão divididas em [ ] grupos:**

- **GRUPO 1:** sangue e saliva; grupo de pessoas **CONTROLE NEGATIVO**, que são aquelas que não têm o coronavírus. Precisaremos também de secreção coletada por cotonete da garganta e do nariz, se você não tem exame recente de COVID-19.

- **GRUPO 2:** sangue e saliva; grupo de pessoas **POSITIVO ASSINTOMÁTICO ou LEVE**, que são aquelas que têm resultado positivo para COVID-19 e apresentam sintomas leves ou nenhum sintoma;

- **GRUPO 3:** sangue e saliva; grupo **POSITIVO MODERADO**, que são aquelas pessoas que têm resultado positivo para COVID-19 e precisam de internação **sem** respirador;

- **GRUPO 4:** sangue e fluido aspirado do pulmão; grupo **POSITIVO GRAVE**, que são aquelas pessoas que têm resultado positivo para COVID-19 e precisam de internação UTI **com uso** de respirador.

- [REDACTED]

Você poderá entrar em um desses grupos dependendo do resultado para o coronavírus e dos seus sintomas. Você ou um representante poderão assinar este documento para concordar com a sua participação na pesquisa. Para participar da pesquisa você precisa ter mais que 12 anos de idade (para entrar nos grupos 3 ou 4) ou mais que 18 anos para os grupos 1, 2 e [ ] .

**Como será a sua participação na pesquisa? Você ou o seu responsável deverá:**

1º) Responder um questionário, presencialmente ou por telefone. Ficar à vontade para responder honestamente as perguntas, porque as respostas serão mantidas em segredo. As perguntas serão sobre dados pessoais (nome, idade), hábitos de vida (fumo, bebida alcoólica, exercícios físicos), doenças existentes e uso de medicamentos. Neste dia nós combinaremos o dia e o lugar para colher o material biológico, **ou** autorizar usar os dados do prontuário médico (quando estiverem internados e impossibilitados de responder perguntas).

2º) Autorizar/doar uma amostra de sangue (16 ml para os participantes do GRUPO 3 ou GRUPO 4 e 28 ml para os GRUPOS 1, 2, [REDACTED]). Essa quantidade é igual a duas colheres e meia de sopa ou pouco menos e, se você for dos GRUPOS 1, 2, 3, [REDACTED] um pouco de saliva, que será coletada da sua boca com algodão. Se você for do GRUPO 4, também doará 20 ml de aspirado de fluido pulmonar, que é uma secreção que os médicos/enfermeiros retiram do pulmão de quem está intubado, para melhorar a respiração (essa secreção é retirada de rotina, independentemente da pesquisa e normalmente é descartada no lixo. Neste caso, será doada à pesquisa).

3º) Autorizar coleta, uma única vez, de secreção do nariz e da garganta com um cotonete, para exame de infecção pelo coronavírus, se você for GRUPO 1 e não tiver feito este exame recentemente.

As coletas desses materiais biológicos serão realizadas por um profissional capacitado, usando material esterilizado e descartável.

**Quantas vezes você deverá doar estes materiais? Dependerá do grupo que você estiver:**

- Se você estiver nos GRUPOS 1, 2, [REDACTED] você doará uma única vez.
- Se você estiver nos GRUPOS 3 e 4, você doará nos seguintes momentos: no dia que estiver internado e receber o diagnóstico POSITIVO para o novo coronavírus, dois dias depois e uma vez por semana até você sair do hospital.

**Quais os riscos ao participar da pesquisa?**

Você poderá ter algum desconforto, como dor pela picada da agulha, e poderá aparecer uma pequena mancha roxa no local da picada, que deverá desaparecer em poucos dias.

**O que será feito com os materiais biológicos colhidos?**

As amostras de sangue, de saliva e de aspirado pulmonar serão usadas para estudar as células e as substâncias produzidas pelo sistema de defesa do organismo. Alguns exames de laboratório clínico serão realizados no sangue. Caso algum desses exames apresente resultados que possam indicar algum problema de saúde diferente daquele causado pelo coronavírus, **uma enfermeira ligada à equipe da pesquisa, a Profa. Dra. Ana Paula Moraes Fernandes ou Dra. Angelina Lettiere Viana** entrará em contato com você para entregar o resultado do exame, para orientá-lo e indicar o acompanhamento em uma UBDS do município de Ribeirão Preto/SP. Dessa mesma amostra de sangue, [REDACTED]

[REDACTED] e também separar a parte líquida do sangue que se chama soro ou plasma, que contém essas substâncias de defesa.

**Que outras informações serão necessárias para a pesquisa?**

Caso você seja atendido em algum serviço de saúde (SUS, hospital, convênios), nós precisamos da sua autorização para consultar as informações (exames e outras doenças) que os médicos anotam na sua ficha de atendimento. Essas informações serão importantes para a pesquisa e serão mantidas em segredo.

**Se houver sobra do seu material biológico**, será muito importante guardá-lo para futuras pesquisas sobre o novo coronavírus, uma vez que muitas coisas ainda precisam ser estudadas sobre a doença causada por ele. Assim, solicitamos também **sua autorização para guardar essa sobra de material do seu sangue**, que serão células chamadas leucócitos, plasma ou soro (parte líquida do sangue),

Esse material será armazenado sob a responsabilidade da Professora Cristina Ribeiro de Barros Cardoso. Todo o material será identificado com código e ficará guardado por no máximo 10 anos e, posteriormente, serão jogados fora. Para cada nova pesquisa a ser feita com esse material e aprovada pelo Comitê de Ética,  **você será consultado para dizer se concorda ou não com o uso do seu material na nova pesquisa.**

Os resultados da pesquisa serão divulgados em congressos e trabalhos científicos, **o seu nome nunca será divulgado, sendo guardado em segredo.** A sua participação é voluntária e **você não terá despesas nem ganhará dinheiro para participar dessa pesquisa.** Para as coletas dos materiais biológicos os pesquisadores irão até você na sua casa ou no hospital. Você poderá tirar dúvidas, conhecer os resultados da pesquisa e terá toda a **liberdade de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento** em qualquer fase da pesquisa sem qualquer problema e sem prejudicar seu atendimento no serviço de saúde. Basta avisar a pesquisadora Dra. Cristina ou o Comitê de Ética em Pesquisa em um dos endereços e contatos que aparecem no final desse documento. O Comitê de Ética em Pesquisa é responsável por defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Como participante da pesquisa você tem o direito de procurar obter indenização por eventuais danos decorrentes da sua participação na pesquisa.

**Se ao final da leitura deste documento você estiver sem qualquer dúvida e concordar em participar da pesquisa,** você e a pesquisadora deverão assinar esse documento em **duas vias.** Uma das vias será sua e a outra da pesquisadora.

Ribeirão Preto, \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

\_\_\_\_\_  
 Profª. Dra. Cristina Ribeiro de Barros Cardoso  
 Pesquisadora responsável

Eu, \_\_\_\_\_, li e concordo em participar dessa pesquisa e concordo com a guarda de material para pesquisas futuras.

Ou

Eu, \_\_\_\_\_, li e concordo em participar dessa pesquisa, **mas não concordo** com a guarda de material para pesquisas futuras.

Ribeirão Preto, \_\_\_\_\_ de 20\_\_.

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do participante da pesquisa ou responsável

**Endereços e contatos:**

**Professora Dra. Cristina Ribeiro de Barros Cardoso**

Endereço: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP; Av. do Café, sem número, bairro Monte Alegre, Campus USP Ribeirão Preto - Bloco S - 2º andar – sala 066-A; CEP 14040-903 - Ribeirão Preto – SP. Telefones: (16) 3315-0257 / (16) 98150-3000; Email: [cristina@fcfrp.usp.br](mailto:cristina@fcfrp.usp.br)

**Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP. Endereço:**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP  
 Avenida do Café, sem número, bairro Monte Alegre, Campus USP Ribeirão Preto - Bloco H - Sala 116; CEP 14040-903 - Ribeirão Preto – SP - Telefone: (16) 3315-4213; Fax: (16) 3315-4892; Email: [cep@fcfrp.usp.br](mailto:cep@fcfrp.usp.br)

## ANEXO III

## Questionário online aplicado para recrutamento de participantes

28/05/2020

Questionário de autoavaliação sobre sinais e sintomas em pessoas infectadas com o novo coronavírus (COVID-19) Survey



## Questionário de autoavaliação sobre sinais e sintomas em pessoas infectadas com o novo coronavírus (COVID-19)

### EXPLICAÇÕES INICIAIS

Para prosseguir você deverá ler e aceitar os termos

1. Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa populacional sobre a imunidade de pessoas infectadas pelo novo coronavírus, que está sendo realizada por Laboratórios de Pesquisa da USP de Ribeirão Preto, que compõem o Consórcio de Laboratórios de Pesquisa e Estudos sobre Biomarcadores e Imunologia da COVID-19 (**IMUNOCOVID**), na **Proposta da FAPESP para o estudo e enfrentamento da pandemia da COVID-19**. O objetivo dessa pesquisa é avaliar parâmetros inflamatórios na COVID-19, causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). Essa pesquisa poderá ajudar a entender a doença e a criar novas formas de detecção e tratamentos no futuro. Os avanços na área da saúde ocorrem

0 de 24 respondidas

28/05/2020

Questionário de autoavaliação sobre sinais e sintomas em pessoas infectadas com o novo coronavírus (COVID-19) Survey

Se você tem **diagnóstico positivo para COVID-19, COMPROVADO por exames laboratoriais e sintomas leves ou mesmo nenhum sintoma**, lhe convidamos a participar de nossa pesquisa.

A sua participação na pesquisa é dividida em 2 (duas) partes. No primeiro momento, você deverá responder a este questionário, o qual iniciamos agora e suas respostas SERÃO MANTIDAS EM ABSOLUTO SIGILO. As perguntas serão sobre hábitos de vida, doenças existentes e uso de medicamentos. Caso esteja de acordo com nossos critérios, você estará apto a participar da pesquisa e prosseguir para segunda parte, se for de seu interesse.

- Aceito participar
- Não aceito participar

PRÓXIMA



0 de 24 respondidas

## **Questionário de autoavaliação sobre sinais e sintomas em pessoas infectadas com o novo coronavírus (COVID-19)**

### **TRIAGEM E HÁBITOS**

Neste momento queremos saber um pouco mais sobre seus relatos sobre a COVID-19

\* 2. Você foi diagnosticado com COVID-19?


Sim

Não

\* 3. Quando você recebeu o diagnóstico **positivo para COVID-19**?

Data/hora

Data

DD/MM/AAAA 

\* 4. Reside em Ribeirão Preto ou região?

Sim

Não

\* 5. Tomou vacina da gripe este ano?

Sim

Não

\* 6. Quais destes sintomas você sentiu ou está sentindo?

- |                                                                       |                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Febre                                        | <input type="checkbox"/> Não sente fome               |
| <input type="checkbox"/> Tosse seca                                   | <input type="checkbox"/> Perda de peso                |
| <input type="checkbox"/> Dor de cabeça                                | <input type="checkbox"/> Diarreia                     |
| <input type="checkbox"/> Dor muscular (como de exercícios físicos)    | <input type="checkbox"/> Náuseas e vômitos            |
| <input type="checkbox"/> Dor nas juntas                               | <input type="checkbox"/> Manchas na pele              |
| <input type="checkbox"/> Falta de ar                                  | <input type="checkbox"/> Coriza (nariz escorrendo)    |
| <input type="checkbox"/> Dor de garganta                              | <input type="checkbox"/> Vertigem/ desmaio/ convulsão |
| <input type="checkbox"/> Perda de olfato (não consegue sentir cheiro) | <input type="checkbox"/> Nenhum sintoma               |
| <input type="checkbox"/> Perda de paladar (não consegue sentir gosto) |                                                       |

7. Quando você começou a sentir os sintomas citados na pergunta anterior? Caso não sentiu nenhum sintoma, não responda esta pergunta.

Data/hora

Data

DD/MM/AAAA 

\* 8. Qual exame foi feito para o diagnóstico?

- PCR (Utilizando cotonetes no nariz e na boca)
- Teste Rápido (Com sangue/ furou dedo)
- Não sei
- Outro (especifique)

\* 9. Costumava fazer ou está fazendo atividades físicas?

- |                                          |                                          |
|------------------------------------------|------------------------------------------|
| <input type="radio"/> Todos os dias      | <input type="radio"/> 2 vezes por semana |
| <input type="radio"/> 5 vezes por semana | <input type="radio"/> 1 vez por semana   |
| <input type="radio"/> 3 vezes por semana | <input type="radio"/> Não faço           |

Especifique quais

**Questionário de autoavaliação sobre sinais e sintomas em pessoas infectadas com o novo coronavírus (COVID-19)**

**COMORBIDADES**

Precisamos saber se você já teve ou tem algum tipo de doença ou disfunção para que possamos correlacionar com os sintomas declarados. **Lembre-se, nada será revelado, tudo é extremamente sigiloso.**

\* 10. Quais da doença abaixo você possui?

- |                                                                                                       |                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Hipertensão                                                                  | <input type="checkbox"/> Anemia                                             |
| <input type="checkbox"/> Diabetes                                                                     | <input type="checkbox"/> Problemas de coagulação                            |
| <input type="checkbox"/> Problemas no coração                                                         | <input type="checkbox"/> Obesidade/ Sobrepeso                               |
| <input type="checkbox"/> Problemas no pulmão/ respiratórios (asma, bronquite, rinite, sinusite, etc)  | <input type="checkbox"/> Doenças autoimunes (lúpus, artrite, psoríase, etc) |
| <input type="checkbox"/> Problemas nos rins (pedra no rim, infecções, etc)                            | <input type="checkbox"/> Reumatismo                                         |
| <input type="checkbox"/> Problemas no fígado (gordura, cirrose, hepatite, problemas na vesícula, etc) | <input type="checkbox"/> Problemas intestinais                              |
| <input type="checkbox"/> Colesterol/ Triglicérides altos                                              | <input type="checkbox"/> Nenhuma doença                                     |

Outro (especifique)

\* 11. Além da COVID-19, teve outras infecções nos últimos 30 dias?

- Sim
- Não
- Não sabe

\* 12. Está tomando remédios para a COVID-19?

Sim

Não

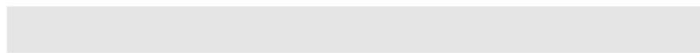
\* 13. Qual seu primeiro nome?

\* 14. Sexo biológico

Masculino

Feminino

\* 15. Data de nascimento



\* 16. É usuário do SUS ou de convênio saúde particular?

- SUS
- Convênio Saúde
- Ambos

\* 17. Qual seu nível de escolaridade?

Fundamental incompleto

Fundamental completo

Médio incompleto

Médio completo

Superior incompleto

Superior Completo

\* 18. Ocupação/ Profissão



\* 19. Mora em qual cidade?

\* 20. Mora em qual bairro?

\* 21. Quantas pessoas moram em sua casa contando com você?

\* 22. Deseja participar da segunda parte da pesquisa? Nela iremos aprofundar nossos estudos em relação aos parâmetros clínicos relacionados ao COVID-19.

Não

Se está de acordo em participar da segunda fase, INSIRA AQUI SEU TELEFONE PARA CONTATOS FUTUROS

24. Possui e-mail?

Não

Sim. Qual é seu e-mail



**Questionário de autoavaliação sobre sinais e sintomas em pessoas infectadas com o novo coronavírus (COVID-19)**

Obrigado por responder ao questionário.

CONCLUÍDO



**Questionário de autoavaliação sobre sinais e sintomas em pessoas infectadas com o novo coronavírus (COVID-19)**

Obrigado por responder ao questionário.

CONCLUÍDO

## ANEXO IV

Ficha de entrevista para voluntários controles e pacientes não nosocomiais.



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE  
RIBEIRÃO PRETO – FCFRP USP

QUESTIONÁRIO CLÍNICO – AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DE  
EXPRESSÃO GÊNICA E RESPOSTA HUMORAL EM COVID-19  
GRAVE: BUSCA DE POTENCIAIS BIOMARCADORES PARA  
EVOLUÇÃO DA DOENÇA EM PACIENTES INFECTADOS POR SARS-CoV2

D

| INFORMAÇÕES DE IDENTIFICAÇÃO                                                                            |                                                                            |                                                                                                      |                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| NOME DE REGISTRO:                                                                                       |                                                                            |                                                                                                      |                                                                    |
| NOME SOCIAL:                                                                                            |                                                                            |                                                                                                      |                                                                    |
| RG                                                                                                      | CPF                                                                        | E-MAIL                                                                                               |                                                                    |
| TELEFONE                                                                                                | DATA DE NASCIMENTO:<br>____/____/____                                      | IDADE:                                                                                               | CÓDIGO:                                                            |
| SEXO BIOLÓGICO:<br>( ) M   ( ) F                                                                        | USUÁRIO SUS?<br>( ) SIM   ( ) NÃO                                          | NÚMERO HYGIA                                                                                         |                                                                    |
| LOCAL DE COLETA:                                                                                        |                                                                            | UNIDADE DE SAÚDE                                                                                     |                                                                    |
| ÁREA DE SAÚDE                                                                                           | MICROÁREA DE SAÚDE                                                         | PRONTUÁRIO MÉDICO:                                                                                   |                                                                    |
| TIPO SANGUÍNEO:                                                                                         | ESCOLARIDADE                                                               | OCUPAÇÃO:                                                                                            | PRONTUÁRIO DA FAMÍLIA                                              |
| CONVÊNIO SAÚDE?<br>( ) SIM   ( ) NÃO                                                                    | SINTOMAS DE GRIPE?<br>( ) SIM   ( ) NÃO                                    | DIAGNOSTICADO COM COVID-19?<br>( ) DETECTÁVEL   ( ) NÃO DETECTÁVEL   ( ) NÃO TESTADO                 |                                                                    |
| QUAL:                                                                                                   | TEMPO:                                                                     | METODOLOGIA:                                                                                         |                                                                    |
| SATURAÇÃO O <sub>2</sub>                                                                                | FREQ. CADÍACA                                                              | PRESSÃO ARTERIAL<br>_____ x _____ mmHg                                                               | TEMPERATURA (°C)                                                   |
| FEBRE NAS ÚLTIMAS 24h?<br>( ) SIM   ( ) NÃO                                                             | POSSUI PROBLEMA DE COAGULAÇÃO?<br>( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SEI          | RISCO BIOLÓGICO:<br>( ) SIM   ( ) NÃO                                                                | POSSUI DIABETES MELLITUS?<br>( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SEI       |
| DISPNEIA<br>( ) SIM   ( ) NÃO                                                                           | TOSSE ( ) SIM   ( ) NÃO<br>( ) SECA   ( ) PRODUTIVA                        | INTENSIDADE DA TOSSE:<br>( ) MUITA   ( ) MODERADA   ( ) POUCA                                        | POSSUI HIPERTENSÃO?<br>( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SEI             |
| RAÇA/COR:                                                                                               | NACIONALIDADE:                                                             | CORIZA ( ) SIM   ( ) NÃO<br>( ) MUITA   ( ) MODERADA   ( ) POUCA                                     | DIARREIA ( ) SIM   ( ) NÃO<br>( ) MUITA   ( ) MODERADA   ( ) POUCA |
| PERDA DO OLFATO ( ) SIM   ( ) NÃO<br>( ) MUITA   ( ) MODERADA   ( ) POUCA                               | PERDA DO PALADAR ( ) SIM   ( ) NÃO<br>( ) MUITA   ( ) MODERADA   ( ) POUCA |                                                                                                      | TOMOU VACINA DA GRIPE ESTE ANO?<br>( ) SIM   ( ) NÃO               |
| DESCOLORAÇÃO NAS MÃOS OU PÉS<br>( ) SIM   ( ) NÃO Descreva: _____                                       | ERUPÇÃO CUTÂNEA<br>( ) SIM   ( ) NÃO<br>Descreva: _____                    |                                                                                                      | CONJUNTIVITE<br>( ) SIM   ( ) NÃO<br>Descreva: _____               |
| ALTURA (EM m)                                                                                           | OBESIDADE: ( ) SIM   ( ) NÃO<br>GRAU: _____                                | PESO CORPORAL:                                                                                       | IMC:                                                               |
| PUÉRPERA<br>( ) SIM   ( ) NÃO<br>TEMPO:                                                                 | DATA DA ÚLTIMA MENSTRUAÇÃO<br>____/____/____                               | DEFICIÊNCIA? ( ) OUTRA: _____<br>( ) AUDITIVA   ( ) VISUAL   ( ) INTELLECTUAL/COGNITIVA   ( ) FÍSICA |                                                                    |
| ESTÁ CUMPRINDO QUARENTENA? ( ) SIM   ( ) NÃO<br>( ) GOVERNAMENTAL   ( ) IMPOSTA POR RECOMENDAÇÃO MÉDICA |                                                                            | RESIDENTES: _____<br>PARENTESCO:                                                                     |                                                                    |



**QUESTIONÁRIO CLÍNICO –**  
Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

| AUTO-REFERIDO DE CONDIÇÕES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>ETILISTA/HÁBITO ALCÓOLICO:</b><br/>( ) SIM   ( ) NÃO</p> <p><b>CERVEJA/ FERMENTADOS:</b><br/>( ) TODOS OS DIAS   ( ) 5X/SEMANA   ( ) 3X/SEMANA   ( ) 2X/SEMANA   ( ) 1X SEMANA</p> <p><b>DESTILADOS:</b> ( ) Vinho   ( ) Cachaça   ( ) Whisky   ( ) Outros<br/>( ) TODOS OS DIAS   ( ) 5X/SEMANA   ( ) 3X/SEMANA   ( ) 2X/SEMANA   ( ) 1X SEMANA</p>                                                        |
| <p><b>FUMANTE:</b><br/>( ) SIM   ( ) NÃO<br/>( ) Cigarro Comum   ( ) Maconha   ( ) Outros: _____</p> <p><b>VEZES POR SEMANA</b><br/>( ) TODOS OS DIAS   ( ) 5X/SEMANA   ( ) 3X/SEMANA   ( ) 2X/SEMANA   ( ) 1X SEMANA</p> <p><b>VEZES POR DIA:</b> ( ) 1   ( ) 2   ( ) 3   ( ) 4   ( ) 5   ( ) 6   ( ) 8   ( ) 9   ( ) 10   ( ) +10</p>                                                                           |
| <p><b>DROGAS ILÍCITAS:</b><br/>( ) SIM   ( ) NÃO<br/>( ) Cocaína   ( ) Crack   ( ) LSD   ( ) Estimulantes   ( ) Alucinógenos   ( ) Outros: _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p><b>VEZES POR SEMANA</b><br/>( ) TODOS OS DIAS   ( ) 5X/SEMANA   ( ) 3X/SEMANA   ( ) 2X/SEMANA   ( ) 1X SEMANA</p> <p><b>VEZES POR DIA:</b> ( ) 1   ( ) 2   ( ) 3   ( ) 4   ( ) 5   ( ) 6   ( ) 8   ( ) 9   ( ) 10   ( ) +10</p> |
| <p><b>ATIVIDADE FÍSICA:</b><br/>( ) SIM   ( ) NÃO   TIPO DE EXERCÍCIO: _____</p> <p><b>VEZES POR SEMANA</b><br/>( ) TODOS OS DIAS   ( ) 5X/SEMANA   ( ) 3X/SEMANA   ( ) 2X/SEMANA   ( ) 1X SEMANA</p>                                                                                                                                                                                                             |
| <p><b>TRATAMENTO PSIQUIÁTRICO/PSICOLÓGICO:</b><br/>( ) SIM   ( ) NÃO</p> <p><b>ESPECIFIQUE:</b><br/>_____</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>INTERNAÇÃO:</b><br/>( ) SIM   ( ) NÃO</p> <p><b>ESPECIFIQUE:</b><br/>_____</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>MOBILIDADE:</b><br/>( ) NORMAL   ( ) ANDA COM APOIO   ( ) CADEIRANTE   ( ) ACAMADO</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |



## QUESTIONÁRIO CLÍNICO –

Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

| COMORBIDADES (ESPECIFIQUE)                                      |                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| RISCO BIOLÓGICO                                                 |                                                                   |
| TUBERCULOSE: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE                   |                                                                   |
| ISTs: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE                          |                                                                   |
| HANSENIASE: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE                    |                                                                   |
| <i>Há quanto tempo:</i>                                         |                                                                   |
| TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito    |                                                                   |
| Quais remédios utilizados:                                      |                                                                   |
| NOME: _____                                                     | DOSE: _____                                                       |
| POSOLOGIA: _____                                                | TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| NOME: _____                                                     | DOSE: _____                                                       |
| POSOLOGIA: _____                                                | TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| NOME: _____                                                     | DOSE: _____                                                       |
| POSOLOGIA: _____                                                | TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| CARDIOVASCULAR                                                  |                                                                   |
| DOENÇA CARDIOVASCULAR CRÔNICA: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE |                                                                   |
| QUAIS:                                                          |                                                                   |
| INFARTO: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE                       |                                                                   |
| <i>Há quanto tempo</i>                                          |                                                                   |
| Quais remédios utilizados:                                      |                                                                   |
| NOME: _____                                                     | DOSE: _____                                                       |
| POSOLOGIA: _____                                                | TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| AVE/DERRAME: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE                   |                                                                   |
| <i>Há quanto tempo:</i>                                         |                                                                   |
| Quais remédios utilizados:                                      |                                                                   |
| NOME: _____                                                     | DOSE: _____                                                       |
| POSOLOGIA: _____                                                | TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| ANEURISMA: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE                     |                                                                   |
| <i>Há quanto tempo:</i>                                         |                                                                   |
| Quais remédios utilizados:                                      |                                                                   |
| NOME: _____                                                     | DOSE: _____                                                       |
| POSOLOGIA: _____                                                | TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| PROBLEMAS CIRCULATORIOS: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE       |                                                                   |
| QUAIS:                                                          |                                                                   |
| Quais remédios utilizados:                                      |                                                                   |
| NOME: _____                                                     | DOSE: _____                                                       |
| POSOLOGIA: _____                                                | TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| HIPERTENSÃO ARTERIAL: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE          |                                                                   |
| <i>Há quanto tempo:</i>                                         |                                                                   |
| TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito    |                                                                   |
| NOME: _____                                                     | DOSE: _____                                                       |
| POSOLOGIA: _____                                                | TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| NOME: _____                                                     | DOSE: _____                                                       |
| POSOLOGIA: _____                                                | TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| NOME: _____                                                     | DOSE: _____                                                       |
| POSOLOGIA: _____                                                | TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |



**QUESTIONÁRIO CLÍNICO –**  
Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

| RESPIRATÓRIO                                                                       |                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>DPOCs: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b>                                     |                                                                   |
| <i>Há quanto tempo:</i>                                                            |                                                                   |
| TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito                       |                                                                   |
| Quais remédios utilizados:                                                         |                                                                   |
| NOME: _____                                                                        | DOSE: _____                                                       |
| POSOLOGIA: _____                                                                   | TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| <b>HISTÓRICO DE PNEUMONIA: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b>                    |                                                                   |
| <i>Há quanto tempo:</i>                                                            |                                                                   |
| TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito                       |                                                                   |
| Quais remédios utilizados:                                                         |                                                                   |
| NOME: _____                                                                        | DOSE: _____                                                       |
| POSOLOGIA: _____                                                                   | TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| <b>FIBROSE CÍSTICA COM INFECÇÕES RECORRENTES: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b> |                                                                   |
| <i>Há quanto tempo:</i>                                                            |                                                                   |
| TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito                       |                                                                   |
| Quais remédios utilizados:                                                         |                                                                   |
| NOME: _____                                                                        | DOSE: _____                                                       |
| POSOLOGIA: _____                                                                   | TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| <b>GRANULOMAS/CALCIFICAÇÕES: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b>                  |                                                                   |
| <i>Há quanto tempo:</i>                                                            |                                                                   |
| TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito                       |                                                                   |
| Quais remédios utilizados:                                                         |                                                                   |
| NOME: _____                                                                        | DOSE: _____                                                       |
| POSOLOGIA: _____                                                                   | TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| <b>ENFISEMA PULMONAR: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b>                         |                                                                   |
| <i>Há quanto tempo:</i>                                                            |                                                                   |
| TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito                       |                                                                   |
| Quais remédios utilizados:                                                         |                                                                   |
| NOME: _____                                                                        | DOSE: _____                                                       |
| POSOLOGIA: _____                                                                   | TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| <b>BRONQUITE/ASMA/RINITE/SINUSITE: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b>            |                                                                   |
| ESPECIFIQUE: _____                                                                 |                                                                   |
| <i>Há quanto tempo:</i>                                                            |                                                                   |
| TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito                       |                                                                   |
| Quais remédios utilizados:                                                         |                                                                   |
| NOME: _____                                                                        | DOSE: _____                                                       |
| POSOLOGIA: _____                                                                   | TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |

**QUESTIONÁRIO CLÍNICO –**

Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

| RENAL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>CÁLCULOS/INSUFICIÊNCIA/HEMATÚRIA/OUTRAS: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b></p> <p>ESPECIFIQUE: _____</p> <p><i>Há quanto tempo:</i></p> <p>TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> |
| IMUNOLÓGICOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><b>HIPO/HIPERTIREOIDISMO: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b></p> <p>ESPECIFIQUE: _____</p> <p><i>Há quanto tempo:</i></p> <p>TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b>AUTOIMUNIDADE/ALERGIAS: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b></p> <p>ESPECIFIQUE: _____</p> <p><i>Há quanto tempo:</i></p> <p>TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><b>IMUNODEFICIÊNCIAS/CÂNCER: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b></p> <p>ESPECIFIQUE: _____</p> <p><i>Há quanto tempo:</i></p> <p>TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p><b>TRANSPLANTADO DE ÓRGÃO SÓLIDO OU MEDULA ÓSSEA: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b></p> <p>ESPECIFIQUE: _____</p> <p><i>Há quanto tempo:</i></p> <p>TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p>                                                                                                                                                                                                                                             |



**QUESTIONÁRIO CLÍNICO –**  
Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

| HEPÁTICAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>DOENÇAS HEPÁTICAS:</b> ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE<br/>(Esteatose, cirroses, hepatites, problemas na vesícula...)</p> <p><b>ESPECIFIQUE:</b> _____</p> <p>Há quanto tempo: _____</p> <p><b>TRATAMENTO:</b> ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> |
| METABÓLICO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p><b>DOENÇAS METABÓLICAS:</b> ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE<br/>(Dislipidemias, disfunções hormonais, diabetes...)</p> <p><b>ESPECIFIQUE:</b> _____</p> <p>Há quanto tempo: _____</p> <p><b>TRATAMENTO:</b> ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p>       |
| INFECÇÕES NOS ÚLTIMOS 30 DIAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p><b>INFECÇÕES:</b> ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE<br/>(Bacterianas, virais, parasitárias...)</p> <p><b>ESPECIFIQUE</b> _____</p> <p>Há quanto tempo: _____</p> <p><b>TRATAMENTO:</b> ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p>                                                                                                                                                                                                 |
| NEUROLÓGICOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <p><b>INFECÇÕES:</b> ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE<br/>(Bacterianas, virais, parasitárias...)</p> <p><b>ESPECIFIQUE</b> _____</p> <p>Há quanto tempo: _____</p> <p><b>TRATAMENTO:</b> ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p>                              |

**QUESTIONÁRIO CLÍNICO –**

Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes infectados por SARS-CoV2

**NEURODEGENERATIVOS: ( ) SIM | ( ) NÃO | ( ) NÃO SABE**  
(Alzheimer, Parkinson...)

**ESPECIFIQUE** \_\_\_\_\_

Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

TRATAMENTO: ( ) Em andamento | ( ) Concluído | ( ) Não feito

Quais remédios utilizados:

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_

| CASO TENHA SIDO DIAGNOSTICADO COM COVID-19 - MEDICAMENTOS UTILIZADOS                                                                             |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| QUAL METODOLOGIA PARA DIGANÓSTICO?                                                                                                               | TEMPO DESDE O RESULTADO?                                                             | HOUVE INTERNAÇÃO?<br>( ) SIM   ( ) NÃO<br>DIAS: _____ | VOCÊ CONSIDEROU OS SINTOMAS: ( ) LEVE   ( ) MODERADO<br>( ) GRAVE   ( ) ASSINTOMÁTICO |
| FOI RECEITADO CLOROQUINA?<br>( ) SIM   ( ) NÃO                                                                                                   | FEZ USO DE CLOROQUINA?<br>( ) SIM   ( ) NÃO – SE SIM, POR QUANTO TEMPO: _____        |                                                       |                                                                                       |
| FOI RECEITADO HIDROXICLOROQUINA?<br>( ) SIM   ( ) NÃO                                                                                            | FEZ USO DE HIDROXICLOROQUINA?<br>( ) SIM   ( ) NÃO – SE SIM, POR QUANTO TEMPO: _____ |                                                       |                                                                                       |
| FOI RECEITADO ANTICOAGULANTES?<br>( ) SIM   ( ) NÃO                                                                                              | FEZ USO DE ANTICOAGULANTES?<br>( ) SIM   ( ) NÃO – SE SIM, POR QUANTO TEMPO: _____   |                                                       |                                                                                       |
| <b>MEDICAMENTOS RECEITADOS PARA O TRATAMENTO DE COVID-19</b>                                                                                     |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| NOME: _____ DOSE: _____                                                                                                                          |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____                                                               |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| NOME: _____ DOSE: _____                                                                                                                          |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____                                                               |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| NOME: _____ DOSE: _____                                                                                                                          |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____                                                               |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| <b>MEDICAMENTOS UTILIZADOS (NAS ÚLTIMAS 48 HORAS)</b>                                                                                            |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| <b>QUAIS? (NOME, DOSE E POSOLOGIA COM VIA DE ADMINISTRAÇÃO)</b><br>(AINEs, glicocorticoides, antibióticos, antipiréticos, anti-inflamatórios...) |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| NOME: _____ DOSE: _____                                                                                                                          |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| POSOLOGIA: _____ MOTIVO: _____                                                                                                                   |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| NOME: _____ DOSE: _____                                                                                                                          |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| POSOLOGIA: _____ MOTIVO: _____                                                                                                                   |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| NOME: _____ DOSE: _____                                                                                                                          |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| POSOLOGIA: _____ MOTIVO: _____                                                                                                                   |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| NOME: _____ DOSE: _____                                                                                                                          |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| POSOLOGIA: _____ MOTIVO: _____                                                                                                                   |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| NOME: _____ DOSE: _____                                                                                                                          |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| POSOLOGIA: _____ MOTIVO: _____                                                                                                                   |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| NOME: _____ DOSE: _____                                                                                                                          |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |
| POSOLOGIA: _____ MOTIVO: _____                                                                                                                   |                                                                                      |                                                       |                                                                                       |

**QUESTIONÁRIO CLÍNICO –**

Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

**OUTROS MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO**

QUAIS? (NOME, DOSE E POSOLOGIA COM VIA DE ADMINISTRAÇÃO)

*(Anticoncepcionais, antidepressivos, suplementação vitamínica...)*

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ MOTIVO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ MOTIVO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ MOTIVO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ MOTIVO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ MOTIVO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ MOTIVO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ MOTIVO: \_\_\_\_\_

**FIM DO QUESTIONÁRIO PESSOAL**

\*\*

**INÍCIO DO QUESTIONÁRIO OBSERVACIONAL**

*(Não perguntar nada à pessoa, somente observar e anotar)*

**QUESTIONÁRIO CLÍNICO –**

Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes infectados por SARS-CoV2

| FORMULÁRIO OBSERVACIONAL DA CASA              |                                                  |                                           |                                                            |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| CASA DE ALVENARIA?<br>( ) SIM   ( ) NÃO       | POSSUI ANEXOS?<br>( ) SIM   ( ) NÃO              | POSSUI FORRO?<br>( ) SIM   ( ) NÃO        | QUANTOS COMODOS?                                           |
| SANEAMENTO BÁSICO?<br>( ) SIM   ( ) NÃO       | ÁGUA ENCANADA?<br>( ) SIM   ( ) NÃO              | COLETA DE LIXO?<br>( ) SIM   ( ) NÃO      | BOAS CONDIÇÕES DE LIMPEZA?<br>( ) SIM   ( ) NÃO            |
| POSSUI ELETRICIDADE?<br>( ) SIM   ( ) NÃO     | CASA COMPARTILHADA?<br>( ) SIM   ( ) NÃO         | POSSUI JANELAS?<br>( ) SIM   ( ) NÃO      | POSSUI QUINTAL?<br>( ) SIM   ( ) NÃO                       |
| POSSUI BANHEIRO INTERNO?<br>( ) SIM   ( ) NÃO | POSSUI FOSSA?<br>( ) SIM   ( ) NÃO               | ESGOTO À CÉU ABERTO?<br>( ) SIM   ( ) NÃO | TELHADO COMPARTILHADO?<br>( ) SIM   ( ) NÃO                |
| OUTRAS OBSERVAÇÕES:                           |                                                  |                                           |                                                            |
|                                               |                                                  |                                           |                                                            |
| FORMULÁRIO OBSERVACIONAL DO ENTREVISTADO      |                                                  |                                           |                                                            |
| APARENTA BOA HIGIENE?<br>( ) SIM   ( ) NÃO    | APARENTA NUTRIÇÃO?<br>( ) SIM   ( ) NÃO<br>QUAL: | POSSUI AUTONOMIA?<br>( ) SIM   ( ) NÃO    | APARENTA CONHECIMENTO SOBRE O VÍRUS?<br>( ) SIM   ( ) NÃO? |
| OUTRAS OBSERVAÇÕES:                           |                                                  |                                           |                                                            |
|                                               |                                                  |                                           |                                                            |

**FIM DO QUESTIONÁRIO OBSERVACIONAL**

\*\*

**INÍCIO DAS ANOTAÇÕES DO PRONTUÁRIO**

*(Obter o prontuário na UBS ou os resultados com o paciente)*



**QUESTIONÁRIO CLÍNICO –**  
Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

**PERGUNTE AO PACIENTE SE ELE POSSUI OS RESULTADOS DOS ÚLTIMOS EXAMES/  
CONSULTAS/ ANOTAÇÕES.**

**RESULTADOS INFORMADOS PELO PACIENTE OU DO PRONTUÁRIO**

|                       |                |                                          |                   |
|-----------------------|----------------|------------------------------------------|-------------------|
| NÚMERO DO PRONTUÁRIO: | DATA DA COLETA | DATA DE ENCAMINHAMENTO<br>AO LABORATÓRIO | DATA DO RESULTADO |
|-----------------------|----------------|------------------------------------------|-------------------|

| HEMOGRAMA                      |                                             |                                         |                                                |
|--------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------|
| HEMÁCIAS (HE)                  | HEMOGLOBINA (HB)                            |                                         | HEMATÓCRITO (HT)                               |
| VOLUME CORPUSCULAR MÉDIO (VCM) | CONCENTRAÇÃO HB. CORPUSCULAR MÉDIA (CHCM)   |                                         | VOLUME DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MÉDIA (VHCM) |
| RDW                            | OBS. ANISOCITOSE/ANISOCROMIA/POIQUILOCITOSE |                                         |                                                |
| PLAQUETAS                      | VOLUME PLAQUETÁRIO MÉDIO (VPM)              | RETICULÓCITOS:                          |                                                |
| FIBRINOGÊNIO                   | TEMPO DE PROTROMBINA                        | TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA |                                                |
| TEMPO DE COAGULAÇÃO            | TEMPO DE SANGRAMENTO                        | TEMPO DE TROMBINA                       |                                                |
| LEUCÓCITOS TOTAIS:             | LEUCÓCITOS DIFERENCIAIS ABSOLUTOS           |                                         | LEUCÓCITOS DIFERENCIAIS RELATIVOS              |
|                                | NEUTRÓFILO                                  |                                         | NEUTRÓFILO                                     |
| OUTRAS CÉLULAS ATÍPICAS:       | LINFÓCITO                                   |                                         | LINFÓCITO                                      |
|                                | MONÓCITO                                    |                                         | MONÓCITO                                       |
|                                | EOSINÓFILO                                  |                                         | EOSINÓFILO                                     |
|                                | BASÓFILO                                    |                                         | BASÓFILO                                       |

OUTRAS INFORMAÇÕES:

---



---



---



---



---



**QUESTIONÁRIO CLÍNICO –**  
Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

| HORMÔNIOS/IMUNOLOGIA  |                              |                      |                     |                 |                    |
|-----------------------|------------------------------|----------------------|---------------------|-----------------|--------------------|
| T3 TOTAL              | T4 TOTAL                     | T3 LIVRE             | T4 LIVRE            | TSH             | ERITROPETINA       |
| VITAMINA D            | ANTI-ESTREPTOLISINA O (ASLO) | PROTEÍNA C REATIVA   | FATOR REUMATOIDE    | C3              | C4                 |
| IgG TOTAL             | IgM TOTAL                    | IgE TOTAL            | ALDOSTERONA         | CORTISONA       | MELATONINA         |
| ECA                   | COTININA                     | INSULINA             | α-1 ANTITRIPSINA    | OUTROS          |                    |
| BIOQUÍMICO            |                              |                      |                     |                 |                    |
| COLESTEROL TOTAL      | HDL                          | LDL                  | VLDL                | TRIGLICÉRIDES   | FOSFATASE ALCALINA |
| FOSFATASE ÁCIDA TOTAL | AMILASE                      | DESIDROGENASE LÁTICA | TGO                 | TGP             | GAMA-GT            |
| BILIRRUBINA TOTAL     | BILIRRUBINA DIRETA           | BILIRRUBINA INDIRETA | CK TOTAL            | CKMB ENZIMÁTICO | CKMB MASSA         |
| MIOGLOBINA            | TROPONINA                    | ALBUMINA             | HEMOGLOBINA GLICADA | FERRITINA       | OUTROS:            |

OUTRAS INFORMAÇÕES:

---



---



---



---



---



**QUESTIONÁRIO CLÍNICO –**  
Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

|                                              |                                      |                                    |         |
|----------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|---------|
| NOME DE REGISTRO/NOME SOCIAL                 |                                      |                                    |         |
| PROBLEMA DE COAGULAÇÃO:<br>( ) SIM   ( ) NÃO | RISCO BIOLÓGICO<br>( ) SIM   ( ) NÃO | TCLE ASSINADO<br>( ) SIM   ( ) NÃO | CÓDIGO: |

| COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO |                                                        |                             |             |          |
|------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------|----------|
| COLETAR                      | QTD                                                    | DATA/HORA                   | OBSERVAÇÕES | OPERADOR |
| ( ) SWAB<br>NASO/OROFARÍNGEO |                                                        | ___/___/___<br>___hrs___min |             |          |
| ( ) SALIVA                   |                                                        | ___/___/___<br>___hrs___min |             |          |
| ( ) ASPIRADO PULMONAR        |                                                        | ___/___/___<br>___hrs___min |             |          |
| ( ) SANGUE                   | ( ) CITRATO<br>( ) COAGULO<br>( ) HEPARINA<br>( ) EDTA | ___/___/___<br>___hrs___min |             |          |

OUTRAS INFORMAÇÕES (incluindo jejum e ingestão):

---



---



---



---



---





**QUESTIONÁRIO CLÍNICO HOSPITALAR –**  
 Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
 busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
 infectados por SARS-CoV2

| AUTO-REFERIDO DE CONDIÇÕES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ETILISTA/HÁBITO ALCÓOLICO:</b><br><input type="checkbox"/> SIM   <input type="checkbox"/> NÃO<br><br><b>CERVEJA/ FERMENTADOS:</b><br><input type="checkbox"/> TODOS OS DIAS   <input type="checkbox"/> 5X/SEMANA   <input type="checkbox"/> 3X/SEMANA   <input type="checkbox"/> 2X/SEMANA   <input type="checkbox"/> 1X SEMANA<br><br><b>DESTILADOS:</b> <input type="checkbox"/> Vinho   <input type="checkbox"/> Cachaça   <input type="checkbox"/> Whisky   <input type="checkbox"/> Outros<br><input type="checkbox"/> TODOS OS DIAS   <input type="checkbox"/> 5X/SEMANA   <input type="checkbox"/> 3X/SEMANA   <input type="checkbox"/> 2X/SEMANA   <input type="checkbox"/> 1X SEMANA                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>FUMANTE:</b><br><input type="checkbox"/> SIM   <input type="checkbox"/> NÃO<br><input type="checkbox"/> Cigarro Comum   <input type="checkbox"/> Maconha   <input type="checkbox"/> Outros: _____<br>Já fumou? Por quanto tempo? _____<br><b>VEZES POR SEMANA</b><br><input type="checkbox"/> TODOS OS DIAS   <input type="checkbox"/> 5X/SEMANA   <input type="checkbox"/> 3X/SEMANA   <input type="checkbox"/> 2X/SEMANA   <input type="checkbox"/> 1X SEMANA<br><br><b>VEZES POR DIA:</b> <input type="checkbox"/> 1   <input type="checkbox"/> 2   <input type="checkbox"/> 3   <input type="checkbox"/> 4   <input type="checkbox"/> 5   <input type="checkbox"/> 6   <input type="checkbox"/> 8   <input type="checkbox"/> 9   <input type="checkbox"/> 10   <input type="checkbox"/> +10                                                                                                               |
| <b>DROGAS ILÍCITAS:</b><br><input type="checkbox"/> SIM   <input type="checkbox"/> NÃO<br><input type="checkbox"/> Cocaína   <input type="checkbox"/> Crack   <input type="checkbox"/> LSD   <input type="checkbox"/> Estimulantes   <input type="checkbox"/> Alucinógenos   <input type="checkbox"/> Outros: _____<br>Já usou? Por quanto tempo: _____<br><b>VEZES POR SEMANA</b><br><input type="checkbox"/> TODOS OS DIAS   <input type="checkbox"/> 5X/SEMANA   <input type="checkbox"/> 3X/SEMANA   <input type="checkbox"/> 2X/SEMANA   <input type="checkbox"/> 1X SEMANA<br><br><b>VEZES POR DIA:</b> <input type="checkbox"/> 1   <input type="checkbox"/> 2   <input type="checkbox"/> 3   <input type="checkbox"/> 4   <input type="checkbox"/> 5   <input type="checkbox"/> 6   <input type="checkbox"/> 8   <input type="checkbox"/> 9   <input type="checkbox"/> 10   <input type="checkbox"/> +10 |
| <b>ATIVIDADE FÍSICA:</b><br><input type="checkbox"/> SIM   <input type="checkbox"/> NÃO   TIPO DE EXERCÍCIO: _____<br><br><b>VEZES POR SEMANA</b><br><input type="checkbox"/> TODOS OS DIAS   <input type="checkbox"/> 5X/SEMANA   <input type="checkbox"/> 3X/SEMANA   <input type="checkbox"/> 2X/SEMANA   <input type="checkbox"/> 1X SEMANA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>TRATAMENTO PSIQUIÁTRICO/PSICOLÓGICO:</b><br><input type="checkbox"/> SIM   <input type="checkbox"/> NÃO<br><br><b>ESPECIFIQUE:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>INTERNAÇÃO PRETÉRITA:</b><br><input type="checkbox"/> SIM   <input type="checkbox"/> NÃO<br><br><b>ESPECIFIQUE:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>MOBILIDADE:</b><br><input type="checkbox"/> NORMAL   <input type="checkbox"/> ANDA COM APOIO   <input type="checkbox"/> CADEIRANTE   <input type="checkbox"/> ACAMADO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |



**QUESTIONÁRIO CLÍNICO HOSPITALAR –**  
Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

| <b>COMORBIDADES (ESPECIFIQUE)</b>                                      |                                                |
|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>RISCO BIOLÓGICO</b>                                                 |                                                |
| <b>TUBERCULOSE:</b> ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE                   |                                                |
| <i>Há quanto tempo:</i>                                                |                                                |
| <i>TRATAMENTO:</i> ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito    |                                                |
| <i>Quais remédios utilizados:</i>                                      |                                                |
| NOME: _____                                                            | DOSE: _____                                    |
| POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____                                    | PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| NOME: _____                                                            | DOSE: _____                                    |
| POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____                                    | PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| NOME: _____                                                            | DOSE: _____                                    |
| POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____                                    | PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| <b>ISTs:</b> ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE                          |                                                |
| <i>Há quanto tempo:</i>                                                |                                                |
| <i>TRATAMENTO:</i> ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito    |                                                |
| <i>Quais remédios utilizados:</i>                                      |                                                |
| NOME: _____                                                            | DOSE: _____                                    |
| POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____                                    | PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| NOME: _____                                                            | DOSE: _____                                    |
| POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____                                    | PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| NOME: _____                                                            | DOSE: _____                                    |
| POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____                                    | PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| <b>HANSEIASE:</b> ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE                     |                                                |
| <i>Há quanto tempo:</i>                                                |                                                |
| <i>TRATAMENTO:</i> ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito    |                                                |
| <i>Quais remédios utilizados:</i>                                      |                                                |
| NOME: _____                                                            | DOSE: _____                                    |
| POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____                                    | PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| NOME: _____                                                            | DOSE: _____                                    |
| POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____                                    | PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| NOME: _____                                                            | DOSE: _____                                    |
| POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____                                    | PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| <b>CARDIOVASCULAR</b>                                                  |                                                |
| <b>DOENÇA CARDIOVASCULAR CRÔNICA:</b> ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE |                                                |
| <b>QUAIS:</b>                                                          |                                                |
| <i>TRATAMENTO:</i> ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito    |                                                |
| <i>Quais remédios utilizados:</i>                                      |                                                |
| NOME: _____                                                            | DOSE: _____                                    |
| POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____                                    | PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| NOME: _____                                                            | DOSE: _____                                    |
| POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____                                    | PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| NOME: _____                                                            | DOSE: _____                                    |
| POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____                                    | PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |
| NOME: _____                                                            | DOSE: _____                                    |
| POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____                                    | PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____ |



**QUESTIONÁRIO CLÍNICO HOSPITALAR –**  
Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>INFARTO:</b> ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE<br/><i>Há quanto tempo:</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><b>AVE/DERRAME:</b> ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE<br/><i>Há quanto tempo:</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p><b>ANEURISMA:</b> ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE<br/><i>Há quanto tempo:</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p><b>PROBLEMAS CIRCULATÓRIOS:</b> ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE<br/><b>QUAIS:</b></p> <p><i>Há quanto tempo:</i><br/><b>TRATAMENTO:</b> ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito<br/><i>Quais remédios utilizados:</i></p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____<br/><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____<br/><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____<br/><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____<br/><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> |
| <p><b>HIPERTENSÃO ARTERIAL:</b> ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE<br/><i>Há quanto tempo:</i><br/><b>TRATAMENTO:</b> ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito<br/><i>Quais remédios utilizados:</i></p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____<br/><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____<br/><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____<br/><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____<br/><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p>                         |
| <b>RESPIRATÓRIO</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p><b>DPOCs:</b> ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE<br/><i>Há quanto tempo:</i><br/><b>TRATAMENTO:</b> ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito<br/><i>Quais remédios utilizados:</i></p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____<br/><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____<br/><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____<br/><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____<br/><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p>                                        |



## QUESTIONÁRIO CLÍNICO HOSPITALAR –

Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes infectados por SARS-CoV2

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>HISTÓRICO DE PNEUMONIA: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b></p> <p><i>Há quanto tempo:</i></p> <p>TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( )SIM ( )NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( )SIM ( )NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( )SIM ( )NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( )SIM ( )NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p>                    |
| <p><b>FIBROSE CÍSTICA COM INFECÇÕES RECORRENTES: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b></p> <p><i>Há quanto tempo:</i></p> <p>TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( )SIM ( )NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( )SIM ( )NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( )SIM ( )NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( )SIM ( )NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> |
| <p><b>GRANULOMAS/CALCIFICAÇÕES: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b></p> <p><i>Há quanto tempo:</i></p> <p>TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( )SIM ( )NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( )SIM ( )NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( )SIM ( )NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( )SIM ( )NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p>                  |
| <p><b>ENFISEMA PULMONAR: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b></p> <p><i>Há quanto tempo:</i></p> <p>TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( )SIM ( )NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( )SIM ( )NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( )SIM ( )NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( )SIM ( )NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p>                         |



**QUESTIONÁRIO CLÍNICO HOSPITALAR –**  
Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>BRONQUITE/ASMA/RINITE/SINUSITE: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b></p> <p>ESPECIFIQUE: _____</p> <p>Há quanto tempo: _____</p> <p>TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p>          |
| <b>RENAL</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>CÁLCULOS/INSUFICIÊNCIA/HEMATÚRIA/OUTRAS: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b></p> <p>ESPECIFIQUE: _____</p> <p>Há quanto tempo: _____</p> <p>TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> |
| <b>IMUNOLÓGICOS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>HIPOTIREOIDISMO: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b></p> <p>ESPECIFIQUE: _____</p> <p>Há quanto tempo: _____</p> <p>TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><b>AUTOIMUNIDADE/ALERGIAS: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b></p> <p>ESPECIFIQUE: _____</p> <p>Há quanto tempo: _____</p> <p>TRATAMENTO: ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p>Quais remédios utilizados:</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p> <p>NOME: _____ DOSE: _____</p> <p>POSOLOGIA: _____ TEMPO DE USO _____ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: _____</p>                  |



**QUESTIONÁRIO CLÍNICO HOSPITALAR –**  
 Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
 busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
 infectados por SARS-CoV2

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>IMUNODEFICIÊNCIAS: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b><br/> <b>ESPECIFIQUE:</b> _____</p> <p><i>Há quanto tempo:</i><br/> <b>TRATAMENTO:</b> ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p><i>Quais remédios utilizados:</i></p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO:</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO:</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO:</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO:</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO:</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO:</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p>                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>TRANSPLANTADO DE ÓRGÃO SÓLIDO OU MEDULA ÓSSEA: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b><br/> <b>ESPECIFIQUE:</b> _____</p> <p><i>Há quanto tempo:</i><br/> <b>TRATAMENTO:</b> ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p><i>Quais remédios utilizados:</i></p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO:</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO:</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO:</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>HEPÁTICAS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>DOENÇAS HEPÁTICAS: ( ) SIM   ( ) NÃO   ( ) NÃO SABE</b><br/> <i>(Esteatose, cirroses, hepatites, problemas na vesícula...)</i></p> <p><b>ESPECIFIQUE:</b> _____</p> <p><i>Há quanto tempo:</i><br/> <b>TRATAMENTO:</b> ( ) Em andamento   ( ) Concluído   ( ) Não feito</p> <p><i>Quais remédios utilizados:</i></p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO:</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO:</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO:</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO:</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO:</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO:</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> <p><b>NOME:</b> _____ <b>DOSE:</b> _____</p> <p><b>POSOLOGIA:</b> _____ <b>TEMPO DE USO:</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____</p> |



**QUESTIONÁRIO CLÍNICO HOSPITALAR –**  
Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

#### METABÓLICO

DOENÇAS METABÓLICAS: ( ) SIM | ( ) NÃO | ( ) NÃO SABE

(Dislipidemias, disfunções hormonais, diabetes...)

ESPECIFIQUE: \_\_\_\_\_

Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

TRATAMENTO: ( ) Em andamento | ( ) Concluído | ( ) Não feito

Quais remédios utilizados:

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_

#### INFECÇÕES NOS ÚLTIMOS 30 DIAS

INFECÇÕES: ( ) SIM | ( ) NÃO | ( ) NÃO SABE

(Bacterianas, virais, parasitárias...)

ESPECIFIQUE: \_\_\_\_\_

Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

TRATAMENTO: ( ) Em andamento | ( ) Concluído | ( ) Não feito

Quais remédios utilizados:

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_

#### NEUROLÓGICOS

INFECÇÕES: ( ) SIM | ( ) NÃO | ( ) NÃO SABE

(Bacterianas, virais, parasitárias...)

ESPECIFIQUE: \_\_\_\_\_

Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

TRATAMENTO: ( ) Em andamento | ( ) Concluído | ( ) Não feito

Quais remédios utilizados:

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DOSE: \_\_\_\_\_

POSOLOGIA: \_\_\_\_\_ TEMPO DE USO \_\_\_\_\_ PAROU? ( ) SIM ( ) NÃO FAZ QUANTO TEMPO: \_\_\_\_\_


**QUESTIONÁRIO CLÍNICO HOSPITALAR –**

Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes infectados por SARS-CoV2

**NEURODEGENERATIVOS:** ( ) SIM | ( ) NÃO | ( ) NÃO SABE  
(Alzheimer, Parkinson....)

**ESPECIFIQUE:** \_\_\_\_\_

Há quanto tempo: \_\_\_\_\_

**TRATAMENTO:** ( ) Em andamento | ( ) Concluído | ( ) Não feito

Quais remédios utilizados:

**NOME:** \_\_\_\_\_ **DOSE:** \_\_\_\_\_

**POSOLOGIA:** \_\_\_\_\_ **TEMPO DE USO** \_\_\_\_\_ **PAROU?** ( ) SIM ( ) NÃO **FAZ QUANTO TEMPO:** \_\_\_\_\_

**NOME:** \_\_\_\_\_ **DOSE:** \_\_\_\_\_

**POSOLOGIA:** \_\_\_\_\_ **TEMPO DE USO** \_\_\_\_\_ **PAROU?** ( ) SIM ( ) NÃO **FAZ QUANTO TEMPO:** \_\_\_\_\_

**NOME:** \_\_\_\_\_ **DOSE:** \_\_\_\_\_

**POSOLOGIA:** \_\_\_\_\_ **TEMPO DE USO** \_\_\_\_\_ **PAROU?** ( ) SIM ( ) NÃO **FAZ QUANTO TEMPO:** \_\_\_\_\_

**NOME:** \_\_\_\_\_ **DOSE:** \_\_\_\_\_

**POSOLOGIA:** \_\_\_\_\_ **TEMPO DE USO** \_\_\_\_\_ **PAROU?** ( ) SIM ( ) NÃO **FAZ QUANTO TEMPO:** \_\_\_\_\_

| COVID-19 - MEDICAMENTOS UTILIZADOS                           |                                                                                      |                                                                                        |                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| QUAL METODOLOGIA PARA DIAGNÓSTICO?                           | TEMPO DESDE O RESULTADO?                                                             | INTERNAÇÃO?<br>DIAS:                                                                   | VOCÊ CONSIDEROU OS SINTOMAS:<br>( ) LEVE   ( ) MODERADO<br>( ) GRAVE   ( ) ASSINTOMÁTICO |
| FOI RECEITADO CLOROQUINA?<br>( ) SIM   ( ) NÃO               | FEZ USO DE CLOROQUINA?<br>( ) SIM   ( ) NÃO – SE SIM, POR QUANTO TEMPO: _____        |                                                                                        |                                                                                          |
| FOI RECEITADO HIDROXICLOROQUINA?<br>( ) SIM   ( ) NÃO        | FEZ USO DE HIDROXICLOROQUINA?<br>( ) SIM   ( ) NÃO – SE SIM, POR QUANTO TEMPO: _____ |                                                                                        |                                                                                          |
| FOI RECEITADO ANTICOAGULANTES?<br>( ) SIM   ( ) NÃO          | FEZ USO DE ANTICOAGULANTES?<br>( ) SIM   ( ) NÃO – SE SIM, POR QUANTO TEMPO: _____   |                                                                                        |                                                                                          |
| <b>MEDICAMENTOS RECEITADOS PARA O TRATAMENTO DE COVID-19</b> |                                                                                      |                                                                                        |                                                                                          |
| <b>NOME:</b> _____                                           |                                                                                      | <b>DOSE:</b> _____                                                                     |                                                                                          |
| <b>POSOLOGIA:</b> _____                                      |                                                                                      | <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____ |                                                                                          |
| <b>NOME:</b> _____                                           |                                                                                      | <b>DOSE:</b> _____                                                                     |                                                                                          |
| <b>POSOLOGIA:</b> _____                                      |                                                                                      | <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____ |                                                                                          |
| <b>NOME:</b> _____                                           |                                                                                      | <b>DOSE:</b> _____                                                                     |                                                                                          |
| <b>POSOLOGIA:</b> _____                                      |                                                                                      | <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____ |                                                                                          |
| <b>NOME:</b> _____                                           |                                                                                      | <b>DOSE:</b> _____                                                                     |                                                                                          |
| <b>POSOLOGIA:</b> _____                                      |                                                                                      | <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____ |                                                                                          |
| <b>NOME:</b> _____                                           |                                                                                      | <b>DOSE:</b> _____                                                                     |                                                                                          |
| <b>POSOLOGIA:</b> _____                                      |                                                                                      | <b>TEMPO DE USO</b> _____ <b>PAROU?</b> ( ) SIM ( ) NÃO <b>FAZ QUANTO TEMPO:</b> _____ |                                                                                          |



**QUESTIONÁRIO CLÍNICO HOSPITALAR –**  
Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

|                      |                      |
|----------------------|----------------------|
| COLETA 0h            | NÚMERO DO PACIENTE   |
| DATA: ____/____/____ | NÚMERO DO PRONTUÁRIO |

|                                             |                                                                  |                                                                                                      |                                             |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| DIAS DE INTERNAÇÃO                          | SINTOMAS DE COVID-19?<br>( ) SIM   ( ) NÃO                       | DIAGNOSTICADO COM COVID-19?<br>( ) DETECTÁVEL   ( ) NÃO DETECTÁVEL   ( ) NÃO TESTADO<br>METODOLOGIA: |                                             |
| SATURAÇÃO O <sub>2</sub>                    | FREQ. CARDÍACA                                                   | PRESSÃO ARTERIAL<br>_____x_____mmHg                                                                  | TEMPERATURA (°C)                            |
| FEBRE NAS ÚLTIMAS 24h?<br>( ) SIM   ( ) NÃO | TOSSE ( ) SIM   ( ) NÃO<br>( ) SECA   ( ) PRODUTIVA              | INTENSIDADE DA TOSSE:<br>( ) MUITA   ( ) MODERADA   ( ) POUCA                                        | HOUVE ASPIRAÇÃO?<br>( ) SIM   ( ) NÃO       |
| DISPNEIA<br>( ) SIM   ( ) NÃO               | CORIZA ( ) SIM   ( ) NÃO<br>( ) MUITA   ( ) MODERADA   ( ) POUCA | RESPIRADOR: ( ) SIM   ( ) NÃO<br>TIPO:                                                               | HOUVE PARADA CARDÍACA?<br>( ) SIM   ( ) NÃO |

#### MEDICAMENTOS UTILIZADOS (NAS ÚLTIMAS 48 HORAS)

QUAIS? (NOME, DOSE E POSOLOGIA COM VIA DE ADMINISTRAÇÃO)

(AINES, glicocorticoides, antibióticos, antipiréticos, anti-inflamatórios...)

|                  |               |
|------------------|---------------|
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |

#### OUTROS MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO

QUAIS? (NOME, DOSE E POSOLOGIA COM VIA DE ADMINISTRAÇÃO)

(Anticoncepcionais, antidepressivos, suplementação vitamínica...)

|                  |               |
|------------------|---------------|
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |





**QUESTIONÁRIO CLÍNICO HOSPITALAR –**  
Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

|                      |                      |
|----------------------|----------------------|
| COLETA 48h           | NÚMERO DO PACIENTE   |
| DATA: ____/____/____ | NÚMERO DO PRONTUÁRIO |

|                                                                                                                                                  |                                                                  |                                                                                                      |                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| DIAS DE INTERNAÇÃO                                                                                                                               | SINTOMAS DE COVID-19?<br>( ) SIM   ( ) NÃO                       | DIAGNOSTICADO COM COVID-19?<br>( ) DETECTÁVEL   ( ) NÃO DETECTÁVEL   ( ) NÃO TESTADO<br>METODOLOGIA: |                                             |
| SATURAÇÃO O <sub>2</sub>                                                                                                                         | FREQ. CARDÍACA                                                   | PRESSÃO ARTERIAL<br>_____x_____mmHg                                                                  | TEMPERATURA (°C)                            |
| FEBRE NAS ÚLTIMAS 24h?<br>( ) SIM   ( ) NÃO                                                                                                      | TOSSE ( ) SIM   ( ) NÃO<br>( ) SECA   ( ) PRODUTIVA              | INTENSIDADE DA TOSSE:<br>( ) MUITA   ( ) MODERADA   ( ) POUCA                                        | HOUVE ASPIRAÇÃO?<br>( ) SIM   ( ) NÃO       |
| DISPNEIA<br>( ) SIM   ( ) NÃO                                                                                                                    | CORIZA ( ) SIM   ( ) NÃO<br>( ) MUITA   ( ) MODERADA   ( ) POUCA | RESPIRADOR: ( ) SIM   ( ) NÃO<br>TIPO:                                                               | HOUVE PARADA CARDÍACA?<br>( ) SIM   ( ) NÃO |
| <b>MEDICAMENTOS UTILIZADOS (NAS ÚLTIMAS 48 HORAS)</b>                                                                                            |                                                                  |                                                                                                      |                                             |
| QUAIS? (NOME, DOSE E POSOLOGIA COM VIA DE ADMINISTRAÇÃO)<br><i>(AINEs, glicocorticoides, antibióticos, antipiréticos, anti-inflamatórios...)</i> |                                                                  |                                                                                                      |                                             |
| NOME: _____                                                                                                                                      |                                                                  | DOSE: _____                                                                                          |                                             |
| POSOLOGIA: _____                                                                                                                                 |                                                                  | MOTIVO: _____                                                                                        |                                             |
| NOME: _____                                                                                                                                      |                                                                  | DOSE: _____                                                                                          |                                             |
| POSOLOGIA: _____                                                                                                                                 |                                                                  | MOTIVO: _____                                                                                        |                                             |
| NOME: _____                                                                                                                                      |                                                                  | DOSE: _____                                                                                          |                                             |
| POSOLOGIA: _____                                                                                                                                 |                                                                  | MOTIVO: _____                                                                                        |                                             |
| NOME: _____                                                                                                                                      |                                                                  | DOSE: _____                                                                                          |                                             |
| POSOLOGIA: _____                                                                                                                                 |                                                                  | MOTIVO: _____                                                                                        |                                             |
| NOME: _____                                                                                                                                      |                                                                  | DOSE: _____                                                                                          |                                             |
| POSOLOGIA: _____                                                                                                                                 |                                                                  | MOTIVO: _____                                                                                        |                                             |
| NOME: _____                                                                                                                                      |                                                                  | DOSE: _____                                                                                          |                                             |
| POSOLOGIA: _____                                                                                                                                 |                                                                  | MOTIVO: _____                                                                                        |                                             |
| <b>OUTROS MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO</b>                                                                                                       |                                                                  |                                                                                                      |                                             |
| QUAIS? (NOME, DOSE E POSOLOGIA COM VIA DE ADMINISTRAÇÃO)<br><i>(Anticoncepcionais, antidepressivos, suplementação vitamínica...)</i>             |                                                                  |                                                                                                      |                                             |
| NOME: _____                                                                                                                                      |                                                                  | DOSE: _____                                                                                          |                                             |
| POSOLOGIA: _____                                                                                                                                 |                                                                  | MOTIVO: _____                                                                                        |                                             |
| NOME: _____                                                                                                                                      |                                                                  | DOSE: _____                                                                                          |                                             |
| POSOLOGIA: _____                                                                                                                                 |                                                                  | MOTIVO: _____                                                                                        |                                             |
| NOME: _____                                                                                                                                      |                                                                  | DOSE: _____                                                                                          |                                             |
| POSOLOGIA: _____                                                                                                                                 |                                                                  | MOTIVO: _____                                                                                        |                                             |
| NOME: _____                                                                                                                                      |                                                                  | DOSE: _____                                                                                          |                                             |
| POSOLOGIA: _____                                                                                                                                 |                                                                  | MOTIVO: _____                                                                                        |                                             |
| NOME: _____                                                                                                                                      |                                                                  | DOSE: _____                                                                                          |                                             |
| POSOLOGIA: _____                                                                                                                                 |                                                                  | MOTIVO: _____                                                                                        |                                             |
| NOME: _____                                                                                                                                      |                                                                  | DOSE: _____                                                                                          |                                             |
| POSOLOGIA: _____                                                                                                                                 |                                                                  | MOTIVO: _____                                                                                        |                                             |





**QUESTIONÁRIO CLÍNICO HOSPITALAR –**  
Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

|                      |                             |
|----------------------|-----------------------------|
| <b>COLETA</b>        | <b>NÚMERO DO PACIENTE</b>   |
| DATA: ____/____/____ | <b>NÚMERO DO PRONTUÁRIO</b> |

|                                                    |                                                                         |                                                                                                                    |                                                    |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>DIAS DE INTERNAÇÃO</b>                          | <b>SINTOMAS DE COVID-19?</b><br>( ) SIM   ( ) NÃO                       | <b>DIAGNOSTICADO COM COVID-19?</b><br>( ) DETECTÁVEL   ( ) NÃO DETECTÁVEL   ( ) NÃO TESTADO<br><b>METODOLOGIA:</b> |                                                    |
| <b>SATURAÇÃO O<sub>2</sub></b>                     | <b>FREQ. CARDÍACA</b>                                                   | <b>PRESSÃO ARTERIAL</b><br>_____x_____mmHg                                                                         | <b>TEMPERATURA (°C)</b>                            |
| <b>FEBRE NAS ÚLTIMAS 24h?</b><br>( ) SIM   ( ) NÃO | <b>TOSSE ( ) SIM   ( ) NÃO</b><br>( ) SECA   ( ) PRODUTIVA              | <b>INTENSIDADE DA TOSSE:</b><br>( ) MUITA   ( ) MODERADA   ( ) POUCA                                               | <b>HOUVE ASPIRAÇÃO?</b><br>( ) SIM   ( ) NÃO       |
| <b>DISPNEIA</b><br>( ) SIM   ( ) NÃO               | <b>CORIZA ( ) SIM   ( ) NÃO</b><br>( ) MUITA   ( ) MODERADA   ( ) POUCA | <b>RESPIRADOR: ( ) SIM   ( ) NÃO</b><br>TIPO: _____                                                                | <b>HOUVE PARADA CARDÍACA?</b><br>( ) SIM   ( ) NÃO |

#### MEDICAMENTOS UTILIZADOS (NAS ÚLTIMAS 48 HORAS)

QUAIS? (NOME, DOSE E POSOLOGIA COM VIA DE ADMINISTRAÇÃO)

(AINES, glicocorticoides, antibióticos, antipiréticos, anti-inflamatórios...)

|                  |               |
|------------------|---------------|
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |

#### OUTROS MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO

QUAIS? (NOME, DOSE E POSOLOGIA COM VIA DE ADMINISTRAÇÃO)

(Anticoncepcionais, antidepressivos, suplementação vitamínica...)

|                  |               |
|------------------|---------------|
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |



**QUESTIONÁRIO CLÍNICO HOSPITALAR –**  
Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

| COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO |                                                                         |                                |  |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--|
| ( ) RASP. MUCOSA.            |                                                                         | ____/____/____<br>hrs ____ min |  |
| ( ) SALIVA                   |                                                                         | ____/____/____<br>hrs ____ min |  |
| ( ) LBA                      |                                                                         | ____/____/____<br>hrs ____ min |  |
| ( ) ESCARRO                  |                                                                         | ____/____/____<br>hrs ____ min |  |
| ( ) BIÓPSIA                  |                                                                         | ____/____/____<br>hrs ____ min |  |
| ( ) URINA                    |                                                                         | ____/____/____<br>hrs ____ min |  |
| ( ) ASPIRADO PULMONAR        |                                                                         | ____/____/____<br>hrs ____ min |  |
| ( ) SANGUE                   | ( ) CITRATO<br>( ) COAGULO<br>( ) HEPARINA<br>( ) EDITA<br>( ) FLUORETO | ____/____/____<br>hrs ____ min |  |

OUTRAS INFORMAÇÕES (incluindo jejum e ingestão):

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**ANEXAR CÓPIAS DOS PRONTUÁRIOS**

\*\*



**QUESTIONÁRIO CLÍNICO HOSPITALAR –**  
Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

|                      |                             |
|----------------------|-----------------------------|
| <b>COLETA</b>        | <b>NÚMERO DO PACIENTE</b>   |
| DATA: ____/____/____ | <b>NÚMERO DO PRONTUÁRIO</b> |

|                                                    |                                                                         |                                                                                                                    |                                                    |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>DIAS DE INTERNAÇÃO</b>                          | <b>SINTOMAS DE COVID-19?</b><br>( ) SIM   ( ) NÃO                       | <b>DIAGNOSTICADO COM COVID-19?</b><br>( ) DETECTÁVEL   ( ) NÃO DETECTÁVEL   ( ) NÃO TESTADO<br><b>METODOLOGIA:</b> |                                                    |
| <b>SATURAÇÃO O<sub>2</sub></b>                     | <b>FREQ. CARDÍACA</b>                                                   | <b>PRESSÃO ARTERIAL</b><br>_____x_____mmHg                                                                         | <b>TEMPERATURA (°C)</b>                            |
| <b>FEBRE NAS ÚLTIMAS 24h?</b><br>( ) SIM   ( ) NÃO | <b>TOSSE ( ) SIM   ( ) NÃO</b><br>( ) SECA   ( ) PRODUTIVA              | <b>INTENSIDADE DA TOSSE:</b><br>( ) MUITA   ( ) MODERADA   ( ) POUCA                                               | <b>HOUVE ASPIRAÇÃO?</b><br>( ) SIM   ( ) NÃO       |
| <b>DISPNEIA</b><br>( ) SIM   ( ) NÃO               | <b>CORIZA ( ) SIM   ( ) NÃO</b><br>( ) MUITA   ( ) MODERADA   ( ) POUCA | <b>RESPIRADOR: ( ) SIM   ( ) NÃO</b><br>TIPO: _____                                                                | <b>HOUVE PARADA CARDÍACA?</b><br>( ) SIM   ( ) NÃO |

#### MEDICAMENTOS UTILIZADOS (NAS ÚLTIMAS 48 HORAS)

QUAIS? (NOME, DOSE E POSOLOGIA COM VIA DE ADMINISTRAÇÃO)

(AINES, glicocorticoides, antibióticos, antipiréticos, anti-inflamatórios...)

|                  |               |
|------------------|---------------|
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |

#### OUTROS MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO

QUAIS? (NOME, DOSE E POSOLOGIA COM VIA DE ADMINISTRAÇÃO)

(Anticoncepcionais, antidepressivos, suplementação vitamínica...)

|                  |               |
|------------------|---------------|
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |



**QUESTIONÁRIO CLÍNICO HOSPITALAR –**  
 Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
 busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
 infectados por SARS-CoV2

| COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO |                                                                         |                            |  |
|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--|
| ( ) RASP. MUCOSA.            |                                                                         | ___/___/___<br>hrs ___ min |  |
| ( ) SALIVA                   |                                                                         | ___/___/___<br>hrs ___ min |  |
| ( ) LBA                      |                                                                         | ___/___/___<br>hrs ___ min |  |
| ( ) ESCARRO                  |                                                                         | ___/___/___<br>hrs ___ min |  |
| ( ) BIÓPSIA                  |                                                                         | ___/___/___<br>hrs ___ min |  |
| ( ) URINA                    |                                                                         | ___/___/___<br>hrs ___ min |  |
| ( ) ASPIRADO PULMONAR        |                                                                         | ___/___/___<br>hrs ___ min |  |
| ( ) SANGUE                   | ( ) CITRATO<br>( ) COAGULO<br>( ) HEPARINA<br>( ) EDITA<br>( ) FLUORETO | ___/___/___<br>hrs ___ min |  |

OUTRAS INFORMAÇÕES (incluindo jejum e ingestão):

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**ANEXAR CÓPIAS DOS PRONTUÁRIOS**

\*\*



**QUESTIONÁRIO CLÍNICO HOSPITALAR –**  
Avaliação prospectiva de expressão gênica e resposta humoral em COVID-19 grave:  
busca de potenciais biomarcadores para evolução da doença em pacientes  
infectados por SARS-CoV2

|                      |                             |
|----------------------|-----------------------------|
| <b>COLETA</b>        | <b>NÚMERO DO PACIENTE</b>   |
| DATA: ____/____/____ | <b>NÚMERO DO PRONTUÁRIO</b> |

|                                                    |                                                                         |                                                                                                                    |                                                    |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>DIAS DE INTERNAÇÃO</b>                          | <b>SINTOMAS DE COVID-19?</b><br>( ) SIM   ( ) NÃO                       | <b>DIAGNOSTICADO COM COVID-19?</b><br>( ) DETECTÁVEL   ( ) NÃO DETECTÁVEL   ( ) NÃO TESTADO<br><b>METODOLOGIA:</b> |                                                    |
| <b>SATURÇÃO O<sub>2</sub></b>                      | <b>FREQ. CARDÍACA</b>                                                   | <b>PRESSÃO ARTERIAL</b><br>_____x_____mmHg                                                                         | <b>TEMPERATURA (°C)</b>                            |
| <b>FEBRE NAS ÚLTIMAS 24h?</b><br>( ) SIM   ( ) NÃO | <b>TOSSE ( ) SIM   ( ) NÃO</b><br>( ) SECA   ( ) PRODUTIVA              | <b>INTENSIDADE DA TOSSE:</b><br>( ) MUITA   ( ) MODERADA   ( ) POUCA                                               | <b>HOUVE ASPIRAÇÃO?</b><br>( ) SIM   ( ) NÃO       |
| <b>DISPNEIA</b><br>( ) SIM   ( ) NÃO               | <b>CORIZA ( ) SIM   ( ) NÃO</b><br>( ) MUITA   ( ) MODERADA   ( ) POUCA | <b>RESPIRADOR: ( ) SIM   ( ) NÃO</b><br>TIPO: _____                                                                | <b>HOUVE PARADA CARDÍACA?</b><br>( ) SIM   ( ) NÃO |

#### MEDICAMENTOS UTILIZADOS (NAS ÚLTIMAS 48 HORAS)

QUAIS? (NOME, DOSE E POSOLOGIA COM VIA DE ADMINISTRAÇÃO)

(AINES, glicocorticoides, antibióticos, antipiréticos, anti-inflamatórios...)

|                  |               |
|------------------|---------------|
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |

#### OUTROS MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO

QUAIS? (NOME, DOSE E POSOLOGIA COM VIA DE ADMINISTRAÇÃO)

(Anticoncepcionais, antidepressivos, suplementação vitamínica...)

|                  |               |
|------------------|---------------|
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |
| NOME: _____      | DOSE: _____   |
| POSOLOGIA: _____ | MOTIVO: _____ |



## ANEXO VI

*Licença de uso de imagens do BioRender.com*

49 Spadina Ave. Suite 200  
Toronto ON M5V 2J1 Canada  
www.biorender.com

**Confirmation of Publication and Licensing Rights**

November 22nd, 2022  
Science Suite Inc.

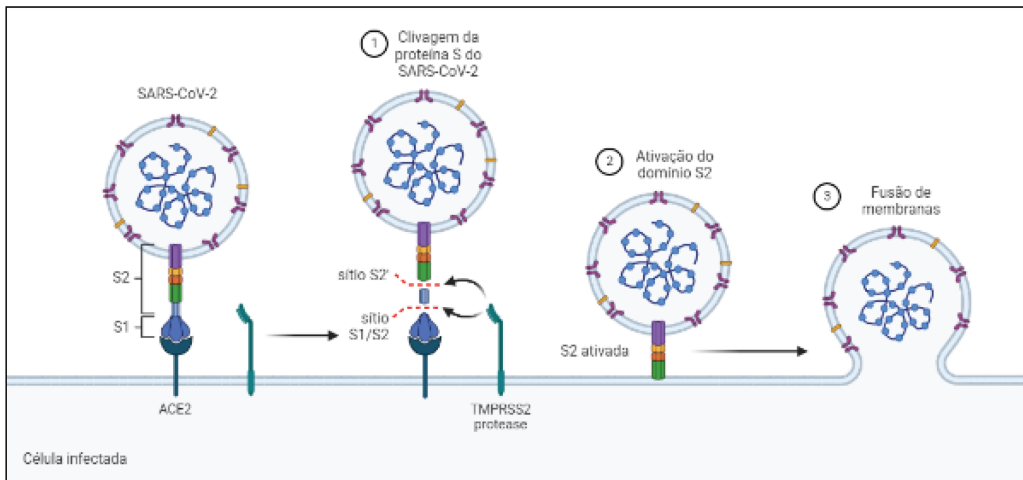
**Subscription:** Student Plan  
**Agreement number:** OV24OFUQ5E  
**Journal name:** Master's Thesis - Pimentel, V.E.

To whom this may concern,

This document is to confirm that Vinícius Eduardo Pimentel has been granted a license to use the BioRender content, including icons, templates and other original artwork, appearing in the attached completed graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender content to be sublicensed for use in journal publications.

All rights and ownership of BioRender content are reserved by BioRender. All completed graphics must be accompanied by the following citation: "Created with BioRender.com".

BioRender content included in the completed graphic is not licensed for any commercial uses beyond publication in a journal. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at [support@biorender.com](mailto:support@biorender.com).



49 Spadina Ave. Suite 200  
Toronto ON M5V 2J1 Canada  
www.biorender.com

## Confirmation of Publication and Licensing Rights

November 22nd, 2022  
Science Suite Inc.

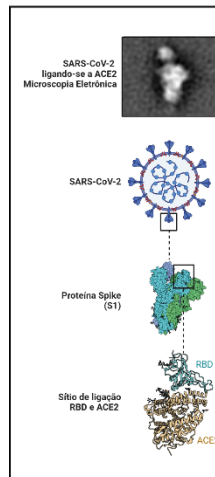
**Subscription:** Student Plan  
**Agreement number:** CC240FUZT2  
**Journal name:** Master's Thesis - Pimentel, V.E.

To whom this may concern,

This document is to confirm that Vinícius Eduardo Pimentel has been granted a license to use the BioRender content, including icons, templates and other original artwork, appearing in the attached completed graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender content to be sublicensed for use in journal publications.

All rights and ownership of BioRender content are reserved by BioRender. All completed graphics must be accompanied by the following citation: "Created with BioRender.com".

BioRender content included in the completed graphic is not licensed for any commercial uses beyond publication in a journal. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at [support@biorender.com](mailto:support@biorender.com).



49 Spadina Ave. Suite 200  
Toronto ON M5V 2J1 Canada  
www.biorender.com

## Confirmation of Publication and Licensing Rights

November 22nd, 2022  
Science Suite Inc.

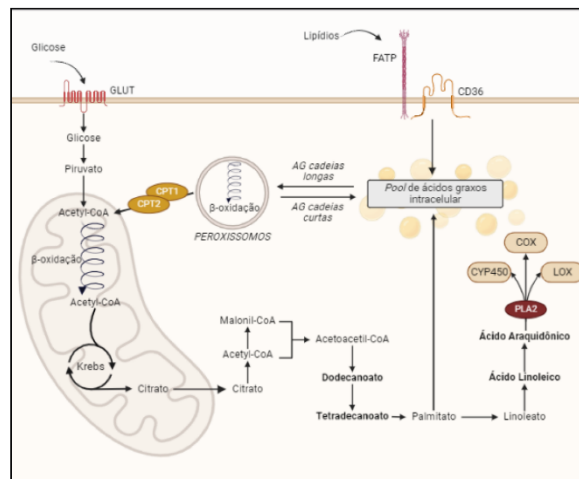
**Subscription:** Student Plan  
**Agreement number:** HU240FV8R3  
**Journal name:** Master's Thesis - Pimentel, V.E.

To whom this may concern,

This document is to confirm that Vinícius Eduardo Pimentel has been granted a license to use the BioRender content, including icons, templates and other original artwork, appearing in the attached completed graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender content to be sublicensed for use in journal publications.

All rights and ownership of BioRender content are reserved by BioRender. All completed graphics must be accompanied by the following citation: "Created with BioRender.com".

BioRender content included in the completed graphic is not licensed for any commercial uses beyond publication in a journal. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at [support@biorender.com](mailto:support@biorender.com).



49 Spadina Ave. Suite 200  
Toronto ON M5V 2J1 Canada  
www.biorender.com

## Confirmation of Publication and Licensing Rights

November 22nd, 2022  
Science Suite Inc.

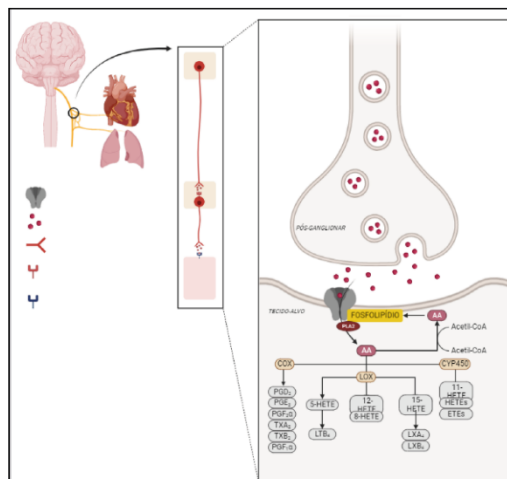
**Subscription:** Student Plan  
**Agreement number:** EJ24OFVEMH  
**Journal name:** Master's Thesis - Pimentel, V.E.

To whom this may concern,

This document is to confirm that Vinícius Eduardo Pimentel has been granted a license to use the BioRender content, including icons, templates and other original artwork, appearing in the attached completed graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender content to be sublicensed for use in journal publications.

All rights and ownership of BioRender content are reserved by BioRender. All completed graphics must be accompanied by the following citation: "Created with BioRender.com".

BioRender content included in the completed graphic is not licensed for any commercial uses beyond publication in a journal. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at [support@biorender.com](mailto:support@biorender.com).



49 Spadina Ave. Suite 200  
Toronto ON M5V 2J1 Canada  
www.biorender.com

## Confirmation of Publication and Licensing Rights

November 22nd, 2022  
Science Suite Inc.

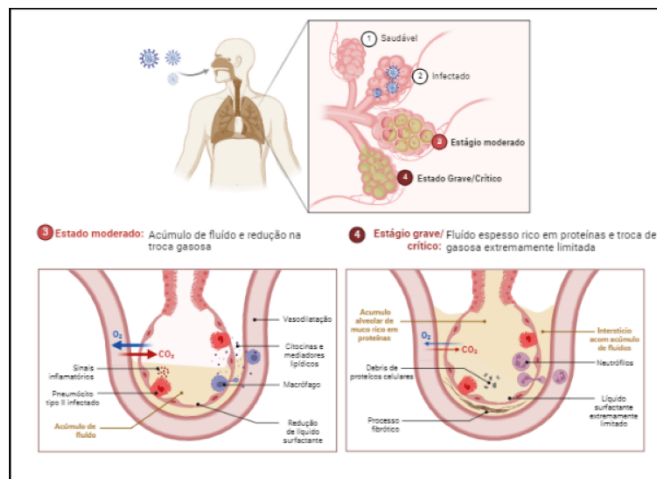
**Subscription:** Student Plan  
**Agreement number:** UA240FNQ2C  
**Journal name:** Master's Thesis - Pimentel, V.E.

To whom this may concern,

This document is to confirm that Vinícius Eduardo Pimentel has been granted a license to use the BioRender content, including icons, templates and other original artwork, appearing in the attached completed graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender content to be sublicensed for use in journal publications.

All rights and ownership of BioRender content are reserved by BioRender. All completed graphics must be accompanied by the following citation: "Created with BioRender.com".

BioRender content included in the completed graphic is not licensed for any commercial uses beyond publication in a journal. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at [support@biorender.com](mailto:support@biorender.com).



49 Spadina Ave. Suite 200  
Toronto ON M5V 2J1 Canada  
www.biorender.com

## Confirmation of Publication and Licensing Rights

November 25th, 2022  
Science Suite Inc.

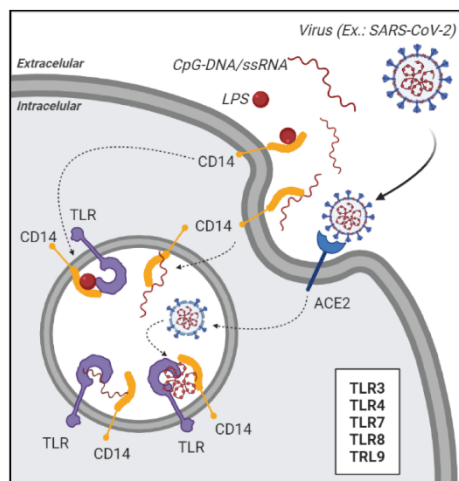
**Subscription:** Student Plan  
**Agreement number:** GP24OVA3XX  
**Journal name:** Master's Thesis - Pimentel, V.E.

To whom this may concern,

This document is to confirm that Vinícius Eduardo Pimentel has been granted a license to use the BioRender content, including icons, templates and other original artwork, appearing in the attached completed graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender content to be sublicensed for use in journal publications.

All rights and ownership of BioRender content are reserved by BioRender. All completed graphics must be accompanied by the following citation: "Created with BioRender.com".

BioRender content included in the completed graphic is not licensed for any commercial uses beyond publication in a journal. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at [support@biorender.com](mailto:support@biorender.com).



49 Spadina Ave. Suite 200  
Toronto ON M5V 2J1 Canada  
[www.biorender.com](http://www.biorender.com)

## Confirmation of Publication and Licensing Rights

December 6th, 2022  
Science Suite Inc.

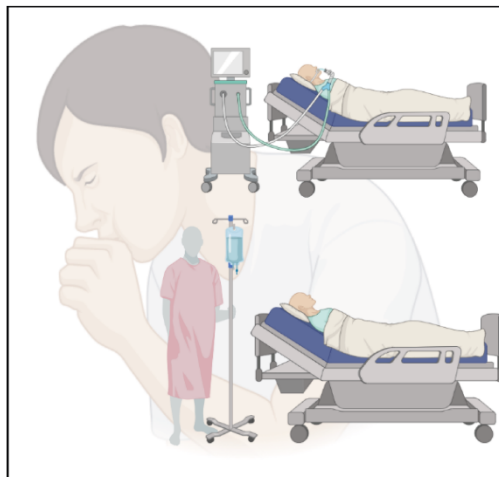
**Subscription:** Student Plan  
**Agreement number:** TE24QH5T49  
**Journal name:** Master's Thesis - Pimentel, V.E.

To whom this may concern,

This document is to confirm that Vinícius Eduardo Pimentel has been granted a license to use the BioRender content, including icons, templates and other original artwork, appearing in the attached completed graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender content to be sublicensed for use in journal publications.

All rights and ownership of BioRender content are reserved by BioRender. All completed graphics must be accompanied by the following citation: "Created with BioRender.com".

BioRender content included in the completed graphic is not licensed for any commercial uses beyond publication in a journal. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at [support@biorender.com](mailto:support@biorender.com).



49 Spadina Ave. Suite 200  
Toronto ON M5V 2J1 Canada  
www.biorender.com

## Confirmation of Publication and Licensing Rights

December 6th, 2022  
Science Suite Inc.

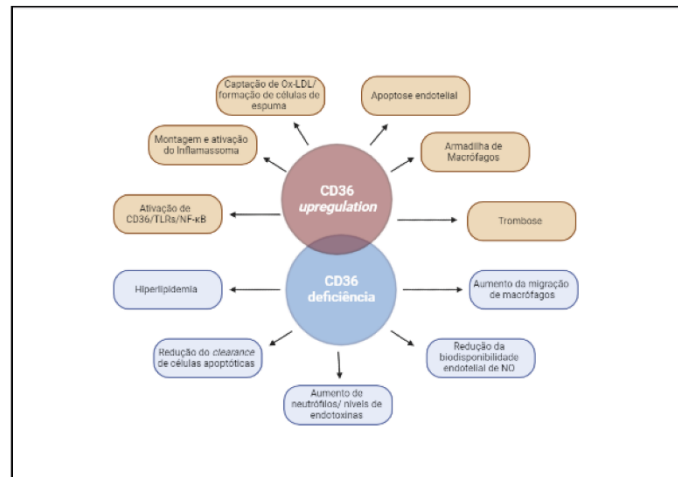
**Subscription:** Student Plan  
**Agreement number:** EB24QH5OQS  
**Journal name:** Master's Thesis - Pimentel, V.E.

To whom this may concern,

This document is to confirm that Vinícius Eduardo Pimentel has been granted a license to use the BioRender content, including icons, templates and other original artwork, appearing in the attached completed graphic pursuant to BioRender's [Academic License Terms](#). This license permits BioRender content to be sublicensed for use in journal publications.

All rights and ownership of BioRender content are reserved by BioRender. All completed graphics must be accompanied by the following citation: "Created with BioRender.com".

BioRender content included in the completed graphic is not licensed for any commercial uses beyond publication in a journal. For any commercial use of this figure, users may, if allowed, recreate it in BioRender under an Industry BioRender Plan.



For any questions regarding this document, or other questions about publishing with BioRender refer to our [BioRender Publication Guide](#), or contact BioRender Support at [support@biorender.com](mailto:support@biorender.com).