



**UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DANIEL JOSÉ DA SILVA FILHO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES E ÓBITO EM PACIENTES  
INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA POR COVID-19**

Palhoça  
2023

**DANIEL JOSÉ DA SILVA FILHO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES E ÓBITO EM PACIENTES  
INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA POR COVID-19**

**LINHA DE PESQUISA: INVESTIGAÇÃO DE AGRAVOS CRÔNICOS À  
SAÚDE**

Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde como requisito  
parcial para a obtenção do título de  
Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Eliane Silva de Azevedo Traebert, Dr<sup>a</sup>.

Palhoça  
2023

**DANIEL JOSÉ DA SILVA FILHO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES E ÓBITO EM  
PACIENTES INTERNADOS EM UNIDADE DE TERAPIA  
INTENSIVA POR COVID-19**

Esta Dissertação foi julgada adequada pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Palhoça (SC), 30 de maio de 2023.

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** ELIANE SILVA DE AZEVEDO TRAEBERT  
Data: 28/08/2023 12:19:51-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Eliane Silva de Azevedo Traebert, Dr<sup>a</sup>.

Universidade do Sul de Santa Catarina



---

Professora Anna Paula Piovezan, Dra.

Universidade do Sul de Santa Catarina

Documento assinado digitalmente  
**gov.br** LEANDRO PEREIRA GARCIA  
Data: 28/08/2023 11:38:17-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

---

Prof. Leandro Pereira Garcia,

Dr. Prefeitura Municipal de

Florianópolis

S58 Silva Filho, Daniel José da, 1958 -  
Associação entre biomarcadores e óbito em pacientes  
internados em Unidade de Terapia Intensiva por COVID-19 /  
Daniel José da Silva Filho. – 2023.  
90 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Sul de Santa  
Catarina, Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Orientação: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Eliane Silva de Azevedo Traebert

1. COVID-19 (Doença. 2. Mortalidade. 3. Biomarcadores.. I.  
Traebert, Eliane Silva de Azevedo. II. Universidade do Sul de  
Santa Catarina. III. Título.

CDD (21. ed.) 616.24

Ficha catalográfica elaborada por Carolini da Rocha CRB 14/1215

## AGRADECIMENTOS

Depois de dois anos de desafios e insegurança, ao chegar nessa etapa, sei que não consegui sozinho. Professores que somaram demais na minha vida e dissertação, orientando, corrigindo e ajudando sempre. Não tenho palavras para expressar minha eterna gratidão a todos, especialmente por que foram tempos difíceis em que aprendemos a reinventar a sala de Aula.

Agradeço a Deus pela vida, por iluminar meu caminho não me deixando desistir. A Ele toda honra e toda Glória, por que sem Ele eu não estaria hoje aqui.

Agradeço especialmente a minha esposa, Kamila, que cedeu muito do seu tempo e paciência, entendendo e ajudando naquilo que podia. Este momento também é seu. Obrigado!!!

Aos filhos, Débora, Danielle, João Vitor e Caio, que torceram para que este dia chegasse.

Agradeço a minha mãe e meu Pai (*in memoriam*), pelo exemplo de vida e acima de tudo ao estímulo de sempre estudar. Aos Meus irmãos que me deram o exemplo e força para estudar sempre e não desistir nunca.

Aos Meus sogros, Gilmar e Sheila, que mesmo longe, torciam que esse dia chegasse. Eles fazem parte desse contexto entendendo o tempo gasto e dando força! Meu muito obrigado.

Minha gratidão especial vai a Prof<sup>fa</sup>. Dra. Eliane Silva de Azevedo Traebert minha orientadora. Obrigado pela recepção, atitude exemplar, toda orientação e compreensão. Obrigado pela paciência, motivação e calma em momentos que eu não conseguia evoluir.

Ao ex-coordenador do curso Jefferson Traebert e os demais professores meu muito obrigado pelos ensinamentos.

Agradeço a Professora Anna Piovesan por suas sugestões e estímulo.

Desejo igualmente agradecer a todos os meus amigos que direta ou indiretamente me incentivaram nesta pesquisa.

Obrigado ao Hospital SOS Córdio por ajudar muito nesta pesquisa.

## RESUMO

**Introdução:** A COVID-19 é uma doença de impacto predominantemente pulmonar, entretanto danos cardiovasculares são observados. **Objetivo:** Estimar associação entre óbito geral, por idade, por sexo e por comorbidades com biomarcadores em pacientes internados em UTI por COVID-19. **Métodos:** Estudo de coorte prospectiva. A população foi composta por pacientes adultos internados no período de 1 de abril de 2020 a 31 de março de 2021 em hospital privado de Florianópolis/SC. Foram coletados dados de prontuários no primeiro e quinto dias de internação, seguindo-se até a alta da UTI ou óbito. Foram incluídas informações sociodemográficas, comorbidades, biomarcadores, além do óbito. A variável dependente foi óbito. Foi realizada análise descritiva para caracterização da população estudada. Os riscos relativos e respectivos intervalos de confiança em nível de precisão de 95% foram estimados por meio da Regressão de Cox, para óbito na amostra global, por sexo, por idade e por comorbidades. **Resultados:** A taxa de mortalidade por COVID-19 foi de 38,5%. Na amostra global, os níveis aumentados de troponina e BNP no primeiro e quinto dias mostraram-se associadas ao óbito. O mesmo ocorreu entre homens com troponina elevada no primeiro e quinto dias e BNP aumentado no quinto dia. Já entre mulheres, foram troponina no quinto e BNP aumentados no quinto dia. Em pacientes até 70 anos a troponina aumentada no primeiro e quinto dias e a ferritina aumentada no quinto dia mostraram-se associadas ao óbito. Entre os tabagistas observou-se maior risco em pacientes com ferritina aumentada no quinto dia. Nos obesos o maior risco de óbito foi encontrado em pacientes com troponina aumentada no primeiro e quinto dias e ferritina e BNP aumentados no quinto dia. Nos hipertensos, troponina aumentada no primeiro e quinto dias e nos cardiopatas, troponina no quinto dia mostraram-se associadas ao óbito. **Conclusão:** Foram observadas associações estatisticamente significativas entre biomarcadores estudados e risco de óbito por COVID-19. **Palavras-chave:** Coronavírus. COVID-19. SARS-CoV-2. Mortalidade. Biomarcadores.

## ABSTRACT

**Introduction:** COVID-19 is a predominantly pulmonary disease, however cardiovascular damage is observed. **Objective:** To estimate the association between overall death, by age, by sex and by comorbidities with biomarkers in patients admitted to the ICU due to COVID-19. **Methods:** Prospective cohort study. The population consisted of adult patients admitted from April 1, 2020 to March 31, 2021 in a private hospital in Florianópolis/SC. Data were collected from medical records on the first and fifth days of hospitalization, followed by discharge from the ICU or death. Sociodemographic information, comorbidities, biomarkers, in addition to death were included. The dependent variable was death. Descriptive analysis was performed to characterize the studied population. The relative risks and respective confidence intervals at a precision level of 95% were estimated using Cox Regression, for death in the global sample, by gender, by age and by comorbidities. **Results:** The death rate from COVID-19 was 38.5%. In the overall sample, increased levels of troponin and BNP on the first and fifth days were associated with death. The same occurred among men with elevated troponin on the first and fifth days and increased BNP on the fifth day. Among women, troponin was increased on the fifth day and BNP increased on the fifth day. In patients aged up to 70 years, increased troponin on the first and fifth days and increased ferritin on the fifth day were associated with death. Among smokers, a greater risk was observed in patients with increased ferritin on the fifth day. In obese patients, the highest risk of death was found in patients with increased troponin on the first and fifth days and increased ferritin and BNP on the fifth day. In hypertensive patients, increased troponin on the first and fifth days and in patients with heart disease, troponin on the fifth day were associated with death. **Conclusion:** Statistically significant associations were observed between studied biomarkers and risk of death from COVID-19.

**Keywords:** Coronavirus. COVID-19. SARS-CoV-2. Mortality. Biomarkers.

## LISTAS

### Lista de abreviaturas e siglas

$\alpha$ -CoV – alfa-coronavírus

ACovCS – síndrome cardiovascular aguda

$\beta$ -CoV – beta-coronavírus

BNP – peptídeo natrio diurético

CK – creatinofosfoquinase

CoV-2 – coronavirus 2

COVID-19 – doença coronavírus 2019

DCV – doenças cardiovasculares

DPP4 – dipeptidil peptidase-4

DRC – doença renal crônica

$\delta$ -CoV – delta-coronavírus

ECG – eletrocardiograma

ECA-2 – Enzima Conversora de Angiotensina 2

$\gamma$ -CoV – gama-coronavírus

GLP-1 – peptídeo semelhante ao glucagon

HAS – hipertensão arterial sistêmica

HCoV – coronavírus humano

IAM – infarto agudo do miocárdio

IFN $\gamma$  – interferon gama

IL – interleucina

IMC – índice de massa corporal

IP10 – proteína 10 induzida por IFN- $\gamma$

MCP1 – proteína quimioatraente de monócitos-1

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – proteína C reativa

RR – risco relativo

SARS – Síndrome Respiratória Aguda Grave (do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*)

SDRA – síndrome do desconforto respiratório agudo

SRAA – sistema renina-angiotensina-aldosterona  
S-*spike* – proteína *spike*  
TCLE – Termo de Consentimento de Livre e Esclarecido  
TEP – tromboembolismo pulmonar  
TPN – troponina  
UTI – unidade de tratamento intensivo

#### Lista de figuras

Figura 1 – Países, territórios e áreas com casos confirmados do novo coronavírus.....	12
Figura 2 – Estrutura e mecanismo de ação do SARS-CoV-2.....	22
Figura 3 – Mecanismos inflamatórios relacionados à COVID-19.....	23
Figura 4 – Entrada viral, replicação e desregulação da ECA-2.....	24
Figura 5 – Mecanismos potenciais de lesão miocárdica pela COVID-19.....	25
Figura 6 – Modelo de mediação causal.....	29
Figura 7 – Prevalência, mecanismos e impacto da injúria miocárdica na COVID-19.....	31
Figura 8 – Biomarcadores em pacientes com COVID-19.....	32

#### Lista de quadros

Quadro 1 – Estudos representativos abordando manifestações cardiovasculares e suas implicações clínicas.....	27
Quadro 2 – Características clínicas de 21 estudos.....	33
Quadro 3 – Variáveis do estudo.....	36

#### Lista de tabelas

Tabela 1 – Descrição da amostra. Hospital SOS Córdio, Florianópolis/SC, 2023.....	46
---	----

Tabela 2 – Risco de óbito segundo biomarcadores na amostra global, por sexo e idade. Hospital SOS Córdio, Florianópolis/SC, 2023.....	48
Tabela 3 – Risco de óbito segundo biomarcadores e fatores de risco. Hospital SOS Córdio, Florianópolis/SC, 2023.....	49
Tabela 4 – Risco de óbito segundo biomarcadores e comorbidades. Hospital SOS Córdio, Florianópolis/SC, 2023.....	50

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
<b>1.2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>16</b>
<b>1.2.1 Infecção por SARS-CoV-2</b> .....	<b>16</b>
<b>1.2.2 Complicações da infecção por SARS-Cov-2</b> .....	<b>18</b>
<b>1.2.3 Fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2</b> .....	<b>20</b>
<b>1.2.3.1 Trofismo pelo ECA-2</b> .....	<b>23</b>
<b>1.2.3.2 Mecanismos da injúria miocárdica pelo SARS-CoV-2</b> .....	<b>26</b>
<b>1.2.3.3 Biomarcadores da lesão miocárdica</b> .....	<b>28</b>
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	<b>35</b>
<b>2.1 OBJETIVO GERAL</b> .....	<b>35</b>
<b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>35</b>
<b>3. MÉTODOS</b> .....	<b>36</b>
<b>3.1 TIPO DE ESTUDO</b> .....	<b>36</b>
<b>3.2 POPULAÇÃO, LOCAL, TEMPO E AMOSTRA</b> .....	<b>36</b>
<b>3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</b> .....	<b>36</b>
<b>3.4 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO</b> .....	<b>36</b>
<b>3.5 COLETA DE DADOS</b> .....	<b>36</b>
<b>3.6 VARIÁVEIS DE ESTUDO</b> .....	<b>37</b>
<b>3.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS</b> .....	<b>38</b>
<b>3.8 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA</b> .....	<b>38</b>
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>40</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>56</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>57</b>
<b>APÊNDICES</b> .....	<b>62</b>
<b>APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (PRIMEIRO DIA DE INTERNAÇÃO)</b> .....	<b>63</b>
<b>APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (QUINTO DIA DE INTERNAÇÃO)</b> .....	<b>66</b>
<b>APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	<b>68</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>70</b>
<b>ANEXO A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (ÚLTIMO DIA DE</b>	

<b>INTERNAÇÃO).....</b>	<b>71</b>
<b>ANEXO B – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA CIÊNCIA E SAÚDE COLETIVA .....</b>	<b>78</b>
<b>ANEXO C - PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O MESTRADO.....</b>	<b>90</b>

## 1. INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 a cidade de Wuhan, capital da província de Hubei, na China, tornou-se o centro de um surto de pneumonia de causa desconhecida. Em sete de janeiro de 2020, cientistas chineses haviam isolado um novo coronavírus, *coronavirus 2*, associado à Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2, do inglês *Severe Acute Respiratory Syndrome*), anteriormente conhecido como 2019-nCoV, que mais tarde foi designada doença coronavírus 2019 (COVID-19) em fevereiro de 2020, pela Organização Mundial de Saúde (OMS)<sup>1-3</sup>.

Apesar de tentativas iniciais na contenção da infecção, o SARS-CoV-2 finalmente avançou tanto na Europa quanto na América do Norte durante os dois primeiros meses de 2020. Na Itália, aconteceu em janeiro, no Estado de Washington (Estados Unidos), no início de fevereiro, seguido pela cidade de Nova York no final do mesmo mês<sup>2-4</sup>.

Em março de 2020, o diretor-geral da OMS anunciou o surto de COVID-19 como uma pandemia. No Brasil, o primeiro caso da doença foi confirmado no dia 26 de fevereiro, ocorrendo a primeira morte no dia 16 de março de 2020 (FIGURA 1)<sup>2-4</sup>.

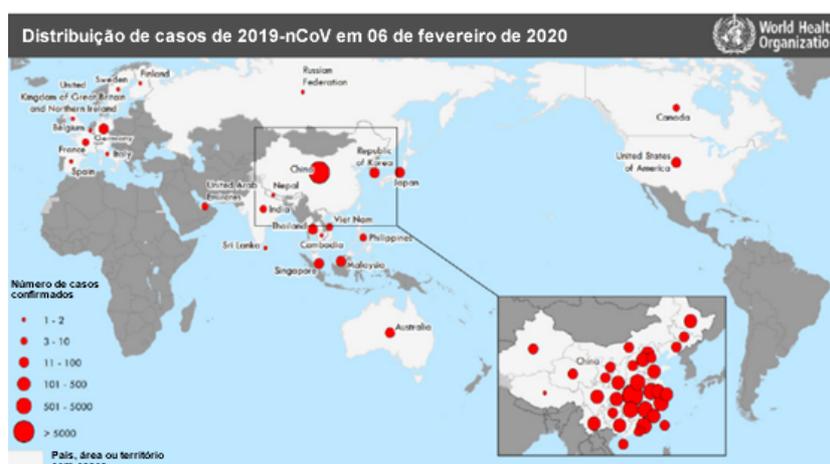


Figura 1 – Países, territórios e áreas com casos confirmados do novo coronavírus.

Fonte: adaptado de World Health Organization<sup>3</sup>.

O SARS-CoV-2 infectou muitas pessoas em todo o mundo. Mais de 40 milhões de indivíduos foram diagnosticados com infecção e mais de um milhão morreram de COVID-19, doença causada pelo SARS-CoV-2. Nem todos os casos, assintomáticos, foram diagnosticados, e o número real de infecções e mortes é provavelmente muito maior<sup>5,6</sup>.

A COVID-19 representa uma ameaça significativa à saúde global e tem chamado a atenção de pesquisadores de saúde pública em todo o mundo, gerando interesse da comunidade científica<sup>2,3,6</sup>.

A infecção pelo SARS-CoV-2 evoluiu de forma grave e com uma variedade de manifestações clínicas, justificando um percentual importante de internações hospitalares, morbidade e mortalidade elevada<sup>7,8</sup>.

Devido ao grande número de casos detectados da doença, todos os pacientes com quadro clínico grave com evidências de infecção respiratória devem ser considerados potencialmente infectados com SARS-CoV-2, até que se faça o teste confirmatório da doença<sup>2-4</sup>. Além disso, a duração do contágio do assintomático não é apenas variável, mas também pode diferir com base no nível anatômico (superior ou inferior) da infecção no sistema respiratório<sup>6,8</sup>.

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA emergente associado à doença respiratória aguda grave, conhecida como COVID-19. Apesar de ser predominantemente uma doença pulmonar, alguns pacientes apresentam sérios danos cardiovasculares<sup>4,5</sup>.

Diversos estudos têm mostrado que há uma liberação descontrolada de citocinas como resposta inflamatória causada pela COVID-19<sup>11-14</sup>. Este processo, que desencadeia produção de marcadores inflamatórios pró-trombóticos, associado à necessidade de internação hospitalar prolongada, resulta num elevado risco de doença trombótica<sup>14-17</sup>. Nesse contexto, tem sido descrito e estudado a presença de dano miocárdico com elevação de biomarcadores<sup>5</sup>.

A resposta do sistema imunológico do hospedeiro à infecção viral mediando a inflamação e a atividade antiviral celular é crítica para inibir a replicação e disseminação viral. No entanto, respostas imunes excessivas juntamente com efeitos líticos do vírus nas células hospedeiras resultarão em patogênese. Estudos mostraram pacientes com pneumonia grave, com febre e tosse seca como sintomas comuns no início da doença. Alguns pacientes evoluíram rapidamente com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e choque séptico, que eventualmente foi seguido por falência de múltiplos órgãos e cerca de 10% dos pacientes morreram. A progressão da SARS e os extensos danos pulmonares no COVID-19 são outras indicações de que o ECA-2 (Enzima Conversora de Angiotensina 2) pode ser uma via de entrada para o SARS-CoV-2, pois o ECA-2 é conhecido abundantemente nas células ciliadas do epitélio das vias aéreas e alveolar tipo II (células pulmonares que sintetizam surfactante pulmonar) em humanos<sup>4,6,14,17</sup>.

Pacientes com SARS e COVID-19 apresentam padrões semelhantes de danos inflamatórios. No soro de pacientes diagnosticados com SARS, há níveis aumentados de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, interleucina (IL)-1, IL6, IL12, interferon gama (IFN $\gamma$ ), proteína 10 induzida por IFN- $\gamma$  (IP10), proteínas inflamatórias de macrófagos 1A (MIP1A) e proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP1), que estão associados à inflamação pulmonar e danos pulmonares graves. Da mesma forma, pacientes infectados com SARS-CoV-2 apresentam níveis plasmáticos mais altos de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL1 $\beta$ , IL-2, IL7, TNF- $\alpha$ , GSCF, MCP1 do que adultos saudáveis. É importante ressaltar que os pacientes na unidade de terapia intensiva (UTI) têm um nível significativamente mais alto de GSCF, IP10, MCP1 e TNF- $\alpha$  do que os pacientes fora da UTI, sugerindo que uma tempestade de citocinas pode ser uma causa subjacente da gravidade da doença. Inesperadamente, citocinas anti-inflamatórias como IL10 e IL4 também estavam aumentadas nesses pacientes, o que era um fenômeno incomum para uma infecção viral de fase aguda. Outro achado interessante, foi que o SARS-CoV-2 demonstrou infectar preferencialmente homens adultos mais velhos, com casos raros relatados em crianças. A mesma tendência foi observada em modelos primatas de SARS-CoV, onde o vírus foi encontrado com maior probabilidade de infectar *macacos*

*Cynomolgus* idosos do que adultos jovens. Mais estudos são necessários para identificar os fatores de virulência e os genes hospedeiros do SARS-CoV-2 que permitem que o vírus atravesse a barreira espécie-específica e cause doenças letais em humanos<sup>11</sup>.

A COVID-19 apresenta características de doença tromboembólica por vezes associada ao dano miocárdico, sendo os biomarcadores importante ferramenta na avaliação prognóstica desses pacientes<sup>5</sup>.

Esta investigação busca pelo conhecimento se deve ao fato do grande espectro viral e também da grande variedade de sinais e sintomas, além das inúmeras complicações tanto na fase aguda quanto durante a evolução da doença<sup>9,10</sup>. Isso é particularmente importante pois o quadro atual da doença envolve um novo patógeno (SARS-CoV-2), no qual existe conhecimento limitado de sua infectividade e perfil clínico<sup>10-12</sup>. Assim, a presente pesquisa visa conhecer a relação dos biomarcadores com a evolução da doença no paciente internado em unidade de tratamento intensivo (UTI). A questão principal da presente pesquisa é: “Existe associação entre óbito geral, por idade, por sexo e por comorbidades com biomarcadores em pacientes internados em UTI por COVID-19?”

## 1.2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 1.2.1 Infecção por SARS-CoV-2

O primeiro coronavírus humano (HCoV) foi isolado durante o ano de 1965 por meio da análise de secreções nasais de pacientes com resfriado comum, em Londres, na Inglaterra<sup>13,14</sup>. Nesse intervalo entre a primeira identificação até o ano de 2002 foram relatados quatro subtipos de coronavírus com capacidade de acometer os seres humanos<sup>14,17</sup>.

A família *Coronaviridae* pertence à ordem *Nidovirales*, subordem *Cornidovirineae*. A subfamília *ortocoronavirinae* inclui quatro gêneros: *alfa*, *beta*, *delta* e *gammacoronavírus*. *Genera alfa* e *betacoronavírus* contêm vários subgêneros humano-patogênicos e espécies. SARS-CoV-2 é um *betacoronavírus* até então desconhecido no subgênero *Sarbecovirus*, como seu

coronavírus relativo próximo, grave e grave relacionado à SARS. Outros beta-CoV notáveis são CoV relacionados à síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) no subgênero *Merbecovirus*, bem como CoV hku1 humano e CoV humano OC43, espécie *Betacoronavirus 1*, ambos em subgênero *Embecovirus*<sup>4,15-17</sup>.

Espécies da família *Coronaviridae* infectam várias espécies de animais – humanos, outros mamíferos e aves – causando diferentes doenças. CoV humanos são principalmente patógenos respiratórios embora possam causar doenças sistêmicas. A doença respiratória causada pelo CoV, HCoV-OC43 humano, HCoV-HKU1, HCoV-229E e HCoV-NL63 tem sintomas leves e, portanto, não representa uma grande preocupação com a saúde pública<sup>8,11,18</sup>. O CoV altamente patogênico que afeta humanos causa infecções respiratórias agudas graves e, muitas vezes, resulta em doenças graves e a morte, causada pelo novo SARS-CoV e MERS-CoV<sup>7</sup>. Há fortes evidências de que esses vírus surgiram recentemente de reservatórios de animais, originários de morcegos e transmitidos ao homem através de espécies hospedeiras intermediárias. A transmissão intra e interespecie de CoVs e eventos de recombinação genética contribuem para o surgimento de novas cepas de CoV<sup>6,7</sup>.

Dois *alfa-corona vírus* (229E e NL63), e dois *beta-coronavírus* (Oc43 e HKU1) produziam infecções do trato respiratório superior e/ou inferior<sup>6,7</sup>. No ano de 2002, no mês de novembro, surgiu o primeiro vírus com potencial letal: o SARS-CoV, causador da SARS<sup>11</sup>. O SARS-CoV-2 é o sétimo coronavírus que infecta humanos e pode causar complicações sistêmicas graves. A primeira foi a SARS, que afetou grande parte da população em 2002, seguida da MERS, em 2012. Sua rápida propagação e disseminação mundial se deve ao fato de que pacientes assintomáticos podem gerar partículas altamente contaminadas<sup>15,16,18</sup>. Embora o surto provavelmente tenha começado a partir de um evento de transmissão zoonótica associado a um grande mercado de frutos do mar que também comercializava animais selvagens vivos, logo ficou claro que uma transmissão eficiente de pessoa para pessoa também estava ocorrendo<sup>19,20</sup>.

O espectro clínico da infecção pelo SARS-CoV-2 parece ser amplo, abrangendo infecção assintomática, doença leve do trato respiratório superior e pneumonia viral grave com insuficiência respiratória e até mesmo morte, com

muitos pacientes sendo hospitalizados com pneumonia<sup>12,16,19</sup>. Conforme os dados iniciais dos indivíduos positivados na China, o tempo de incubação pode ocorrer dentro de três a sete dias, com uma mediana de 5,1 dias, similar ao SARS. No entanto, pode ocorrer em até duas semanas, sendo que o maior período de infecção para sintomas foi de 12,5 dias<sup>19</sup>.

O coronavírus faz parte da família *Coronaviridae* sob a ordem *Nidovirales*, sendo segregados em quatro gêneros: alfa-coronavírus ( $\alpha$ -CoV), betacorononavírus ( $\beta$ -CoV), delta-coronavírus ( $\delta$ -CoV) e gama-coronavírus ( $\gamma$ -CoV). Estes, podem ser vistos em várias espécies, sendo que os HCoVs mais típicos são HKU1, NL63 e OC43e 229E, que causam infecções mais brandas, enquanto o MERS-CoV, SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2<sup>20,21</sup> pertencentes ao grupo de coronavírus  $\beta$ -Cov desencadeiam síndrome respiratória grave<sup>20,21</sup>.

A SARS-CoV-2 é o sétimo Coronavírus registrado que infectou a humanidade e o terceiro que causou complicações graves globais. A primeira foi SARS, que afetou a população de 2002-2003<sup>5,6</sup>, seguida da MERS, em 2012<sup>7,20,21</sup>.

### **1.2.2 Complicações da infecção por SARS-Cov-2**

Durante evolução da pandemia de COVID-19, além das primeiras observações de pacientes mais susceptíveis e a gravidade da evolução dos casos, a comunidade científica buscou conhecimento na tentativa de conter a rapidez de evolução e melhor estratégia de tratamento. Esta mobilização sugeriu vários tipos de tratamentos e condutas, nem sempre fundamentadas em evidências científicas. Durante as dez primeiras semanas, surgiram quatro a seis vezes mais publicações em relação ao período semelhante durante o surgimento dos casos de H1N1 em 2009<sup>18,20,21</sup>.

Em um primeiro momento da pandemia, a idade avançada, doenças crônicas e comprometimento imunológico encontravam-se entre os fatores de risco mais importantes para o mal prognóstico da doença mediada pela SARS-CoV-2<sup>11,13,14</sup>. A primeira complicação mais grave é a pneumonia viral, quadro mais severo da COVID-19. Com a evolução do conhecimento, complicações neurológicas, cardíacas, pulmonares e sistêmicas começaram a se destacar na

literatura mundial. Dos pacientes internados com COVID-19, aproximadamente 15 a 20% apresentavam piora clínica com necessidade de internação em UTI, evolução para ventilação mecânica e necessidade de drogas vasoativas. A prevalência relatada de choque em pacientes adultos com COVID-19 é altamente variável, de 1 a 35%, dependendo da população de pacientes estudada, da gravidade da doença e da definição de choque<sup>7,8,13,16,17</sup>.

Em relatório recente, resumindo as características epidemiológicas de 44.415 pacientes chineses com COVID-19, 2.087 (5%) foram diagnosticados como casos críticos, definidos como hipoxemia grave e/ou presença de outra falência de órgãos, incluindo choque. Em outro estudo chinês realizado com 1.099 pacientes com COVID-19 e gravidade semelhante da doença, apenas 12 (1,1%) desenvolveram choque. Em pacientes hospitalizados, a incidência foi maior e atingiu 20 a 35% dos pacientes internados na UTI<sup>11,15-17</sup>.

A lesão cardíaca, associada a elevação de biomarcadores de lesão cardíaca acima do limite superior de referência, foi relatada em 7 a 23% dos pacientes com COVID-19 em Wuhan, China. Embora a prevalência de lesão possa estar associada com a prevalência de choque, a falta de triagem sistemática para disfunção cardíaca em pacientes hemodinamicamente estáveis pode significar uma relação não significativa<sup>9,10,17</sup>.

O prognóstico dos pacientes com COVID-19 e choque não foi sistematicamente relatado. Em um estudo com 150 pacientes de dois hospitais em Wuhan, o choque foi um dos principais motivos para a morte em 40% dos pacientes, principalmente devido à miocardite fulminante<sup>10,13,14</sup>.

Há evidências crescentes de efeitos diretos e indiretos do SARS-CoV-2 no coração, especialmente em pacientes com doenças cardíacas pré-existentes. SARS-CoV-2 tem potencial para infectar cardiomiócitos, pericitos e fibroblastos através da via ECA-2, que leva a lesão miocárdica direta, embora a sequência fisiopatológica permaneça não comprovada. O exame *post mortem* por hibridização *in situ* sugeriu que a localização mais provável do SARS-CoV-2 não está nos cardiomiócitos, mas em células intersticiais ou macrófagos invadindo o tecido miocárdico. Uma segunda hipótese para explicar a lesão miocárdica relacionada à COVID-19 centra-se no excesso de citocinas e/ou mecanismos mediados por anticorpos. Também, foi demonstrado que o receptor ECA-2 está

amplamente expresso em células endoteliais e que a infecção direta SARS-CoV-2 da célula endotelial foi possível, levando a inflamação endotelial difusa. Os casos de exame *post mortem* indicaram uma forte disfunção vascular induzida pelo vírus<sup>17,18,22</sup>.

Clinicamente, a COVID-19 pode se manifestar como uma síndrome cardiovascular aguda, denominada “ACovCS”. Numerosos casos de ACovCS foram descritos, não apenas com queixas torácicas típicas, mas também com manifestações cardiovasculares muito diversas. A troponina tem sido um parâmetro importante como marcador de gravidade e mortalidade. Isto se deve por ser liberado após uma injúria do músculo cardíaco<sup>5,11,15</sup>.

Numa série de casos envolvendo 18 doentes com COVID-19 em Nova York e supradesnivelamento do segmento ST no eletrocardiograma (ECG), observou-se variabilidade na apresentação, alta prevalência de doença não obstrutiva e um mau prognóstico. Seis dos nove pacientes submetidos à angiografia coronária apresentavam doença obstrutiva. Assim, todos os 18 pacientes tinham níveis elevados de d-dímeros<sup>23,24</sup>. Também, edema intersticial do miocárdio foi mostrado em ressonância magnética em tais pacientes<sup>23</sup>. A lesão do miocárdio em pacientes com COVID-19 pode ser devido a ruptura de placa, tempestade de citocinas, lesão hipóxica, espasmo coronário, microtrombo ou lesão endotelial direta ou vascular<sup>2</sup>.

### **1.2.3 Fisiopatologia da infecção por SARS-CoV-2**

O mecanismo de infecção do SARS-CoV-2 retrata uma forte relação da COVID-19 com a ECA-2, uma vez que o vírus necessita dos receptores dessa enzima para ser internalizado na célula hospedeira devido à interação na superfície celular com as proteínas S presentes no vírus<sup>25-28</sup>.

Sabendo disso, bloquear ou reduzir a expressão da enzima poderia ser uma nova medida terapêutica para prevenir a infecção em tecidos e em órgãos que expressam a ECA-2, como os pulmões, o coração, os rins, o cérebro e o intestino. Particularmente, há uma expressão considerável de ECA-2 no coração se comparado aos pulmões, o que pode justificar a incidência alta de lesões cardíacas encontradas em pacientes com a COVID-19<sup>29-33</sup>. A ECA-2, numa série

de eventos catalíticos, degrada a angiotensina II, que é a maior promotora do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), sistema que reduz a sensibilidade de barorreceptores por meio do controle da frequência cardíaca e da promoção da vasoconstrição, da retenção de sódio, do estresse oxidativo, da inflamação e da fibrose, resultando em hipertensão<sup>30-32</sup>.

As manifestações cardiovasculares, como a lesão cardíaca aguda, o choque e a arritmia, podem estar presentes em pacientes infectados pelo vírus, sendo esses sinais e sintomas os mais prevalentes entre pacientes que necessitaram de cuidados intensivos<sup>33,34</sup>. O mecanismo da lesão cardíaca ainda não foi totalmente descrito, mas há dados que documentaram os efeitos da COVID-19 no sistema cardiovascular, em especial, no acometimento do miocárdio<sup>35</sup>. Devido à fragilidade e à suscetibilidade a esse acometimento, pacientes portadores de doenças cardiovasculares possuíram um risco particularmente elevado de mortalidade por COVID-19<sup>17,36-38</sup>.

Como afirmaram Zhou et al.<sup>39</sup>, pacientes com elevados níveis dos marcadores de necrose miocárdica apresentaram maior incidência de arritmias ventriculares e a necessidade de ventilação mecânica. Além disso, atestaram em sua pesquisa que os níveis séricos de troponina I hipersensitiva estavam evidentemente mais elevados nos pacientes que foram a óbito em relação aos pacientes recuperados. Esses níveis, crescem rapidamente com a progressão da doença quando associada ao aumento da gravidade do quadro e à lesão cardíaca.

O dano miocárdico é definido quando os níveis séricos de troponina estiverem acima do valor de referência. Os relatórios iniciais de Wuhan observaram uma associação significativa da presença de complicações cardíacas com a mortalidade geral em pacientes com COVID-19, sendo que os níveis elevados de troponina foram frequentemente observados nos pacientes com quadros severos de COVID-19, e em mais da metade dos pacientes que foram a óbito. No grupo de sobreviventes, a mediana dos níveis de troponina obtida foi menor<sup>33</sup>. Assim, a insuficiência cardíaca e a lesão cardíaca aguda constituíram condições comuns em se tratando de complicações da doença<sup>33</sup>.

Notavelmente, Ruan et al.<sup>40</sup> mostraram que 33% dos pacientes infectados por COVID-19 tiveram como causa da morte a insuficiência respiratória e lesão

do miocárdio, enquanto 7% dos óbitos foram relacionados a lesão do miocárdio primário e/ou insuficiência cardíaca<sup>26</sup>. Essas observações também foram relatadas por Shi et al.<sup>27</sup>, destacando as maiores taxas de exigência de ventilador e mortalidade hospitalar naqueles com lesão cardíaca. Pacientes com lesão cardíaca tiveram maior risco de morte ao longo do curso da doença em comparação àqueles sem lesão. Diante dessas observações, torna-se fundamental entender as sequelas cardiovasculares da COVID-19<sup>27</sup>.

Novamente em Wuhan, em uma coorte de 799 pacientes foram analisados 113 que morreram e 161 que se recuperaram com diagnóstico de COVID-19. Os dados foram coletados até 28 de fevereiro de 2020<sup>40</sup>. A idade mediana dos pacientes falecidos foi significativamente maior (68 anos) do que os pacientes recuperados (51 anos). O sexo masculino foi mais predominante em pacientes falecidos (73%) comparados aos pacientes recuperados (55%). A hipertensão crônica e outras comorbidades cardiovasculares foram mais frequentes entre os pacientes falecidos (48% e 14%) comparados aos pacientes recuperados (24% e 4%). Dispneia, aperto no peito e alteração da consciência foram mais comuns em pacientes falecidos (62%, 49% e 22%, respectivamente) comparados aos pacientes recuperados (31%, 30% e 1%, respectivamente). O tempo médio do início da doença até a morte em pacientes falecidos foi de 16 dias (intervalo interquartil 12,0-20,0). A leucocitose esteve presente em 50% dos pacientes que morreram, sendo que 4% se recuperaram, e a linfopenia esteve presente em 103 (91%) e 76 (47%) pacientes, respectivamente. Concentrações de alanina aminotransferase, aminotransferase aspartato, creatinina, creatina quinase, lactato desidrogenase, troponina cardíaca I, peptídeo natriurético pró-cérebro n-terminal, e D-dímero foram marcadamente maiores em pacientes falecidos comparados aos pacientes recuperados. Complicações comuns observadas com maior frequência em pacientes falecidos incluíram SARS (100%), insuficiência respiratória tipo I (51%), sepse (100%), lesão cardíaca aguda (77%), insuficiência cardíaca (49%), alcalose (40%), hipercalemia (37%), lesão renal aguda (25%) e encefalopatia hipóxica (20%). Pacientes com comorbidade cardiovascular foram mais propensos a desenvolver complicações cardíacas. Independentemente do histórico de doenças cardiovasculares, lesões cardíacas agudas e insuficiência cardíaca foram mais comuns nos pacientes

falecidos<sup>29</sup>.

A partir do exposto, confirma-se o fato de que pacientes com comorbidades cardiovasculares pré-existent caracterizam significativo número entre os que foram a óbito. Os achados em torno do sistema cardiovascular, tanto em sua fisiopatologia quanto em suas manifestações, são, portanto, relevantes para melhor compreensão da doença e de seus efeitos, assim como de possíveis protocolos de tratamento<sup>35,36</sup>.

### 1.2.3.1 Trofismo pelo ECA-2

A infecção por COVID-19 depende da interação específica entre a ECA-2 e o receptor do *coronavirus 2*. A ECA-2 funciona como um receptor para os coronavírus SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2. A ligação ao receptor ECA-2 requer uma unidade de superfície viral denominada proteína *spike* (*S-spike*). A entrada do vírus nas células também depende de uma serina protease, a TMPRSS2 (protease transmembrana, serina 2). O SARS-CoV-2 também utiliza este receptor para infectar as células. A TMPRSS2 é empregada pela proteína *Spike* com a finalidade de fusão de membranas virais e celulares e a propagação viral no hospedeiro infectado (FIGURA 2)<sup>22,36</sup>.

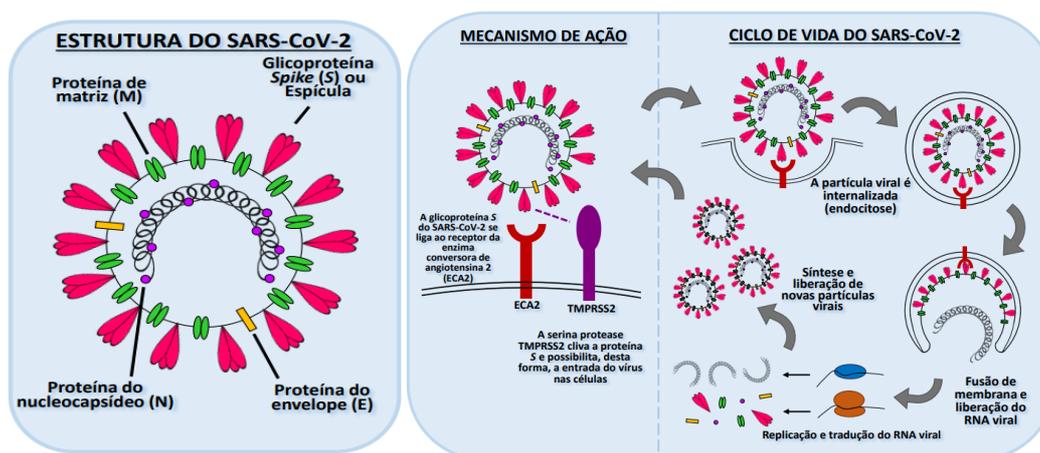


Figura 2 – Estrutura e mecanismo de ação do SARS-CoV-2.

Fonte: Hoffmann e colaboradores<sup>22</sup>.

O sumário dos possíveis mecanismos inflamatórios desencadeados pela infecção pelo SARSCoV-2 é apresentado na Figura 3. Os resultados são baseados em estudos realizados com SARS-CoV.

Possíveis mecanismos inflamatórios relacionados à COVID-19	
Apoptose / Piroptose celular	↑ Citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias; ↑ Leucopenia e Linfopenia;
Desregulação e intensa desagregação de ECA-2	↑ Dano alveolar tecidual; ↑ Aumento da permeabilidade vascular; ↑ Disfunção Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
Ativação do Sistema Complemento	↑ Polarização e acúmulo de macrófagos/monócitos; ↑ Produção de MCP1- e IL-8;
Captação celular do complexo vírus-anticorpo via FcR	↑ Danos Celulares; ↑ Lesão pulmonar aguda.

Figura 3 – Mecanismos inflamatórios relacionados à COVID-19.

Fonte: adaptado de Fu e colaboradores<sup>17</sup>.

A ECA-2 é um componente do SRAA e é o receptor de superfície celular para SARS-CoV-2. Um estudo recente provou que o coronavírus SARS-CoV-2 também usa a dipeptidil peptidase-4 (DPP4), também conhecida como proteína do complexo adenosina desaminase 2 (CD26) como co-receptor ao entrar nas células. Além disso, a DPP4 também está envolvida na regulação da resposta imune<sup>17,30</sup>. A DPP4 é uma glicoproteína transmembrana que está quase universalmente presente na superfície de muitas células, incluindo células epiteliais e endoteliais de muitos tecidos e em células do sistema imunológico. A DPP4 desempenha um papel importante na regulação do sistema imunológico, promovendo a ativação e proliferação de células T, regulando a função de outras células imunológicas e estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias. A DPP4 também está presente na circulação de forma solúvel, onde mantém sua atividade enzimática. A DPP4 degrada o peptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) e desempenha um papel no metabolismo da glicose. Ela tem muitos outros substratos, incluindo citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento. Também, atua como um ligante para proteínas de ligação e fatores extracelulares. Há evidências de que a DPP4 humana é o receptor funcional da glicoproteína de pico MERS-CoV, que está filogeneticamente relacionado ao SARS-CoV-2<sup>19,41</sup>.

A expressão da ECA-2 é altamente abundante nos pulmões e nas células epiteliais do trato gastrointestinal e em menor grau nos tecidos renais, hepáticos

e reprodutivos masculinos. A expressão do TMPRSS2 é alta no trato digestivo proximal e moderada em pulmões adultos, principalmente em células epiteliais brônquicas, e também abundante na próstata, rim e bexiga<sup>22,26,42</sup>. Tanto o TMPRSS2 quanto a ECA-2 são expressos no epitélio da córnea humana, sugerindo que as células superficiais oculares poderiam servir como um potencial ponto de entrada e como reservatório para transmissão de pessoa para pessoa desse vírus (FIGURA 4).

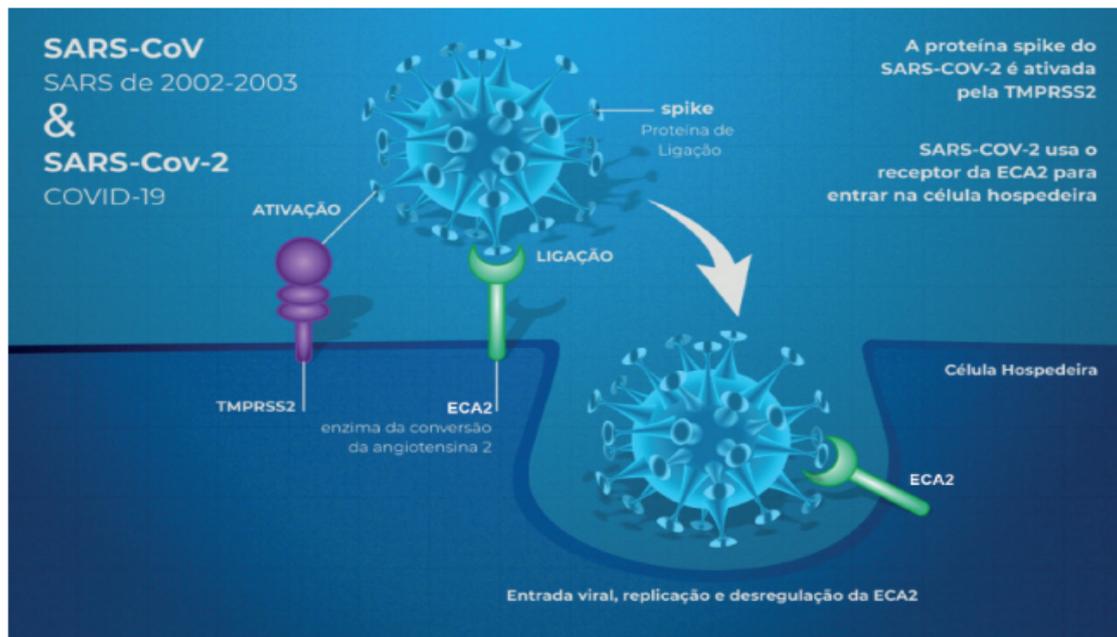


Figura 4 – Entrada viral, replicação e desregulação da ECA-2.  
Fonte: Lo e colaboradores<sup>9</sup>.

A infecção por SARS-CoV-2 envolve o receptor da ECA-2 para que então o vírus possa entrar nas células. A ECA-2 é expressa nos pulmões, coração, rins e vasos, sendo a protagonista do sistema renina-angiotensina, tão importante nas doenças cardiovasculares (DCV). A DCV associada ao COVID-19 envolve uma desregulação do SRAA-ECA-2 pela infecção do SARS-CoV-2 e comorbidades como a Hipertensão Arterial Sistêmica (FIGURA 5)<sup>43</sup>

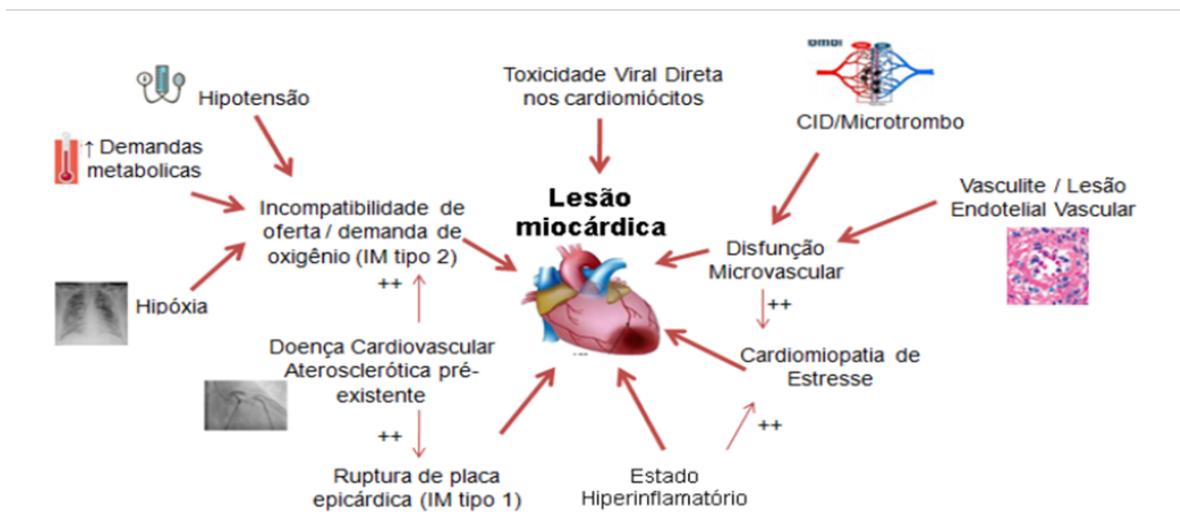


Figura 5 – Mecanismos potenciais de lesão miocárdica pela COVID-19.

Fonte: Aboughdir e colaboradores<sup>43</sup>.

### 1.2.3.2 Mecanismos da injúria miocárdica pelo SARS-CoV-2

As complicações cardiovasculares agudas e crônicas da pneumonia são comuns e resultam de vários mecanismos, incluindo isquemia relativa, inflamação sistêmica e danos mediados por patógenos. Há, no entanto, poucos estudos publicados sobre apresentações cardiovasculares das epidemias virais. O atual surto de COVID-19 enfatiza a necessidade de maior conscientização sobre as implicações cardiovasculares imediatas e de longo prazo da infecção viral e as lacunas significativas no conhecimento que pesquisas futuras precisarão abordar<sup>30,31,33</sup>.

As complicações cardiovasculares da infecção por influenza, incluindo miocardite, infarto agudo do miocárdio e exacerbação da insuficiência cardíaca, foram bem reconhecidas durante epidemias históricas anteriores e representam uma contribuição significativa para a mortalidade<sup>5,23,28</sup>. Da mesma forma, surtos de coronavírus anteriores foram associados a uma carga significativa de comorbidades e complicações cardiovasculares. Além disso, a gravidade da síndrome respiratória primária e o risco de resultados adversos aumentam em pacientes com doenças cardiovasculares pré-existentes<sup>23</sup>. Hipotensão, taquicardia, bradicardia, arritmia ou mesmo morte cardíaca súbita são comuns em pacientes com SARS-CoV-2. Alterações eletrocardiográficas e elevação da troponina podem sinalizar miocardite subjacente, sendo que a ecocardiografia

frequentemente demonstra comprometimento diastólico ventricular esquerdo subclínico, com maior probabilidade de necessidade de ventilação mecânica em pacientes com comprometimento sistólico e fração de ejeção reduzida<sup>27,28,35</sup>. Pacientes com doença arterial coronariana e insuficiência cardíaca podem estar em risco particular como resultado de ruptura da placa coronária secundária à inflamação sistêmica induzida por vírus e uso rigoroso de agentes estabilizadores de placa, como aspirina, estatinas, betabloqueadores e inibidores da ECA, e tem sido sugerido como uma possível estratégia terapêutica<sup>31,33,37</sup>. Os efeitos pró-coagulantes da inflamação sistêmica podem aumentar a probabilidade de trombose do *stent* e a avaliação da função plaquetária e terapia antiplaquetária intensificada deve ser considerada em pessoas com história de intervenção coronária anterior<sup>38</sup>.

O vírus beta-coronavírus subjacente às cepas COVID-19 da mesma espécie do SARS foi recentemente denominado SARS-CoV-2. O SARS-CoV-2 liga-se a células que expressam receptores virais apropriados, particularmente a ECA-2, que também é expressa no coração, fornecendo uma ligação entre os coronavírus e o sistema cardiovascular. Modelos murinos e amostras de autópsia humana demonstram que o SARS-CoV-2 pode regular negativamente as vias de ECA-2 miocárdica e pulmonar, mediando assim a inflamação do miocárdio, edema pulmonar e insuficiência respiratória aguda. As citocinas pró-inflamatórias são reguladas para cima nos pulmões e outros órgãos dos pacientes com SARS, e a síndrome da resposta inflamatória sistêmica fornece um possível mecanismo para falência de múltiplos órgãos e geralmente envolve o coração em casos graves (QUADRO 1)<sup>22,27,32,39</sup>.

A atividade inflamatória sistêmica e pró-coagulante aumentada pode persistir em sobreviventes de hospitalização por pneumonia adquirida na comunidade muito após a resolução da infecção índice. Os efeitos clínicos da pneumonia têm sido associados ao aumento do risco de DCV em até 10 anos de acompanhamento e é provável que os casos infectados por meio de surtos de vírus respiratórios apresentem resultados adversos semelhantes<sup>27,28,31</sup>. O uso terapêutico de corticosteroides aumenta ainda mais a possibilidade de eventos cardiovasculares adversos. No entanto, os dados de acompanhamento de longo prazo relativos aos sobreviventes de epidemias de vírus respiratórios são

escassos<sup>31</sup>.

Quadro 1 – Estudos representativos abordando manifestações cardiovasculares e suas implicações clínicas.

<b>Surtos</b>	<b>Autor e tamanho amostral</b>	<b>Manifestações cardiovasculares</b>	<b>Resultados</b>
SARS	Yu et al. (n=121)	Hipotensão, taquicardia, bradicardia, cardiomegalia e arritmia	Principalmente transitório
	Pan et al. (n=15)	Paragem cardíaca	Morte
	Li et al. (n=46)	Comprometimento diastólico subclínico sem envolvimento sistólico na ecocardiografia	Reversível na recuperação clínica
MERS	Alhogbani (n=1)	Miocardite aguda e insuficiência cardíaca de início agudo	Recuperado
COVID-19	Huang et al. (n=41)	Lesão miocárdica (manifestando-se com aumento da troponina I cardíaca de alta sensibilidade) em cinco pacientes	Quatro pacientes necessitaram de cuidados intensivos
	Wang et al. (n=138)	Lesão cardíaca aguda (7,2%), choque (8,7%) e arritmia (16,7%)	A maioria dos pacientes necessitou de cuidados intensivos

Fonte: adaptado de Xiong TY e colaboradores<sup>53</sup>.

O metabolismo lipídico permaneceu interrompido 12 anos após a recuperação clínica em um estudo metabolômico entre 25 sobreviventes da SARS, enquanto as anormalidades cardíacas observadas durante a hospitalização em oito pacientes com influenza H7N9 voltaram ao normal em um ano de acompanhamento. Enquanto o fenótipo viral, as características clínicas basais, a gravidade inicial da doença e o impacto do manejo imediato na sobrevivência em curto prazo, o prognóstico em longo prazo após surtos de infecção viral respiratória pode igualmente depender das manifestações extrapulmonares. Estudos de acompanhamento entre os sobreviventes de infecção aguda são extremamente necessários<sup>11,15,18,27</sup>.

### 1.2.3.3 Biomarcadores da lesão miocárdica

Lesões dos cardiomiócitos (Trop I) e estresse hemodinâmico (BNP - Peptídeo natrio diurético) podem ocorrer em infecções por COVID-19 como em outras pneumonias. O nível desses biomarcadores se correlaciona com a gravidade e mortalidade da doença. Trop I e BNP devem ser interpretadas como

variáveis quantitativas. Pacientes com COVID-19, elevações leves de Trop I ou BNP são geralmente o resultado de doença cardíaca pré-existente ou lesão e estresse agudo relacionados à COVID-19<sup>24,25,27,39</sup>.

Muitos estudos mostraram que níveis aumentados de biomarcadores cardíacos, incluindo BNP, CK-MB e TPN (troponina) foram detectados em pacientes com alta gravidade em comparação aos pacientes com baixa gravidade. Entre esses biomarcadores, TPN (marcador de dano cardíaco) e BNP (marcador de estresse miocárdico) são provavelmente prognósticos<sup>44</sup>. Foi relatado que o exame inicial de níveis aumentados de ambos prevê a taxa de mortalidade em pacientes com COVID-19<sup>17,32</sup>. Estudo realizado na Itália por Stefanini et al.<sup>26</sup> incluindo 397 pacientes infectados com SARS-CoV-2 demonstrou que pacientes com TPN ou BNP elevados, ou ambos elevados, exibiram taxa de mortalidade mais alta comparados àqueles com níveis normais de marcadores miocárdicos. Além disso, foi concluído que níveis aumentados podem prever a taxa de mortalidade por todas as causas. Outro estudo avaliou a caracterização cardiovascular abrangente em pacientes com COVID-19 e verificou que a função cardíaca prejudicada, bem como níveis elevados desses marcadores, estavam ligados ao mau prognóstico<sup>25,26,45,46</sup>. Ainda, os estudos indicam que esses marcadores combinados com outros exames de caráter inflamatório podem prever a mortalidade em pacientes com COVID-19<sup>47</sup>. Na ausência de dor torácica típica ou alterações isquêmicas no ECG, pacientes com elevações leves com um aumento maior que três vezes o limite superior não necessitavam de investigação ou tratamento para o infarto do miocárdio<sup>17,23</sup>.

Outro marcador importante para aferir a gravidade da doença e avaliar a coagulação é o D-dímero, que pode estar aumentado em um terço dos pacientes com COVID-19, por diversos motivos. O monitoramento pode antecipar casos em deterioração, mas também causar confusão quanto à presença de tromboembolismo pulmonar (TEP). Portanto, o D-dímero só deve ser determinado em caso de suspeita clínica de TEP. Outros marcadores de ativação da coagulação podem ser monitorados com o objetivo de prognóstico<sup>24,26,27</sup>.

A elevação de TPN e BNP nos pacientes internados com COVID-19 também é um marcador de gravidade. Nos pacientes internados com história de

cardiopatia previa a mortalidade hospitalar foi maior em relação ao grupo sem cardiopatia previa<sup>45</sup>. Estudos que examinam os resultados entre indivíduos com COVID-19 demonstraram consistentemente que os homens têm resultados piores do que as mulheres, com maior incidência de lesão miocárdica, insuficiência respiratória e óbito. No entanto, os mecanismos de maior morbidade e mortalidade entre os homens permanecem pouco compreendidos<sup>45,46</sup>. Os autores sugerem que o efeito do sexo nos resultados do COVID-19 é mediado por lesão cardíaca e renal, bem como diferenças subjacentes na inflamação e no metabolismo do ferro. A exploração dessas vias específicas pode facilitar o diagnóstico e as estratégias terapêuticas direcionadas ao sexo para pacientes com COVID-19 e fornece uma estrutura para o estudo das diferenças sexuais em outras doenças complexas<sup>46</sup>.

O estudo referente à Figura 6<sup>46</sup> avaliou o grau em que os biomarcadores séricos de pico mediam a associação entre sexo masculino e óbito pela infecção por SARS-CoV-2 em pacientes hospitalizados. Dos quinze biomarcadores testados, cinco foram mediadores significativos da associação entre sexo masculino e mortalidade em 30 dias, com proporção variável mediada pela espessura da seta representada na figura. Potenciais fatores de confusão contabilizados na análise primária incluíram idade, sexo, raça/etnia e número de medições de biomarcadores (FIGURA 6).

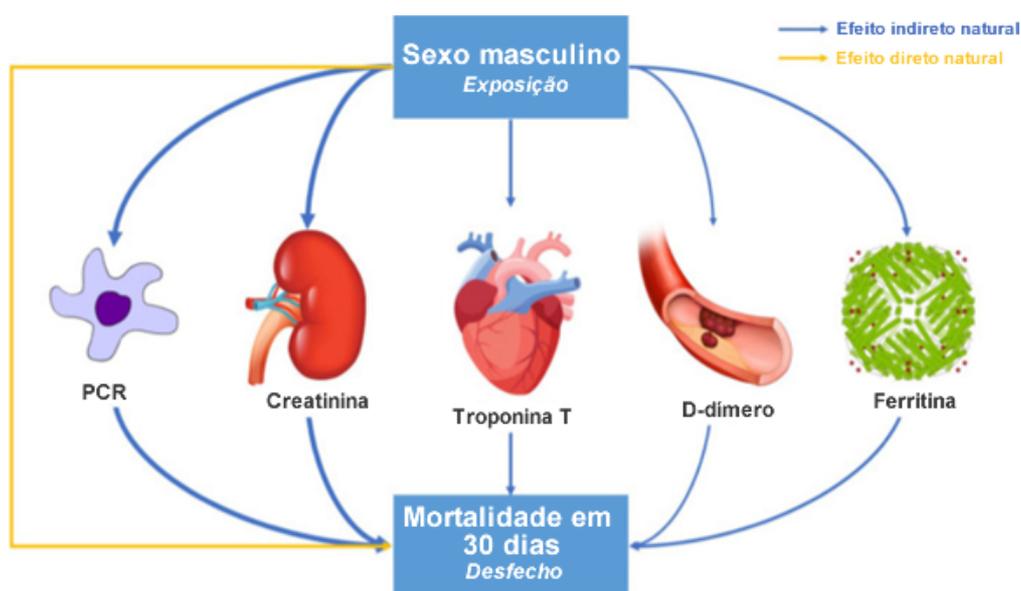


Figura 6 – Modelo de mediação causal.

Fonte: adaptado de Paulino e colaboradores<sup>46</sup>.

Em alguns estudos, a COVID-19 impactou o perfil de internações hospitalares em cardiopatas. Os níveis de BNP e troponina não foram associados à mortalidade e podem não ser bons discriminadores de prognóstico em pacientes cardíacos<sup>47</sup>. De acordo com a definição universal mais recente de infarto agudo do miocárdio (IAM), o termo lesão miocárdica deve ser utilizado quando houver evidência de valores elevados de troponina cardíaca, pelo menos acima do percentil 99 do limite superior de referência<sup>48,49</sup>. Essa complicação foi descrita no início da pandemia em vários estudos relacionados à COVID-19, com níveis de gravidade muito diferentes<sup>50</sup>. Um estudo de coorte incluindo 2.736 pacientes hospitalizados em Nova York com COVID-19 e dosagem de troponina nas primeiras 24 horas de internação revelou que a lesão miocárdica era comum em cerca de 36% dos pacientes<sup>49</sup> (FIGURA 7).

Outros marcadores aparecem na literatura atual, com grande importância como a ferritina. O elevado nível de ferritina sérica tem sido associado à COVID-19 grave devido a estimulação das citocinas relacionadas ao processo inflamatório. Este aumento esperado do nível de ferritina pode estar relacionado com a severidade da doença. Nesta linha de pensamento, a hiperferritinemia na COVID-19 poderia ser um importante fator de previsão e outra forma de compreender as complicações da COVID-19-coagulopatia, síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Além disso, esta correlação tem sido vista como uma possível quinta síndrome entre as outras "síndromes hiperferritinêmicas", todas caracterizadas por ferritina sérica elevada; esta é uma comparação e análise pertinente em termos de tratamentos<sup>49,53</sup>.

Outro marcador muito importante, a proteína C reativa (PCR) que como a ferritina tem papel importante na evolução e tratamento. A ferritina e a proteína C-reativa são proteínas de fase aguda que aumentam sua concentração sanguínea em resposta a processos infecciosos e inflamatórios.

A doença do coronavírus 2019 é caracterizada por apresentar um curso clínico imprevisível, seus sintomas variam de uma forma leve a grave caracterizada por pneumonia, insuficiência respiratória aguda, disfunção de múltiplos órgãos e até morte. A ferritina e a PCR são proteínas de fase aguda que aumentam sua concentração sanguínea em resposta a processos

infecciosos e inflamatórios<sup>54</sup>.

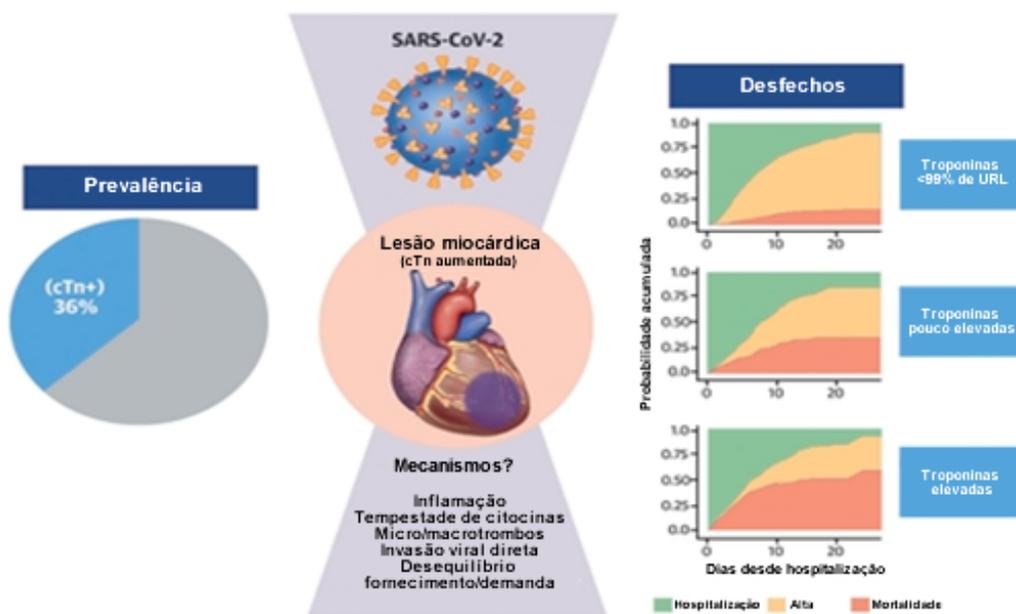


Figura 7 – Prevalência, mecanismos e impacto da injúria miocárdica na COVID-19.

Fonte: adaptado de Lala e colaboradores<sup>49</sup>.

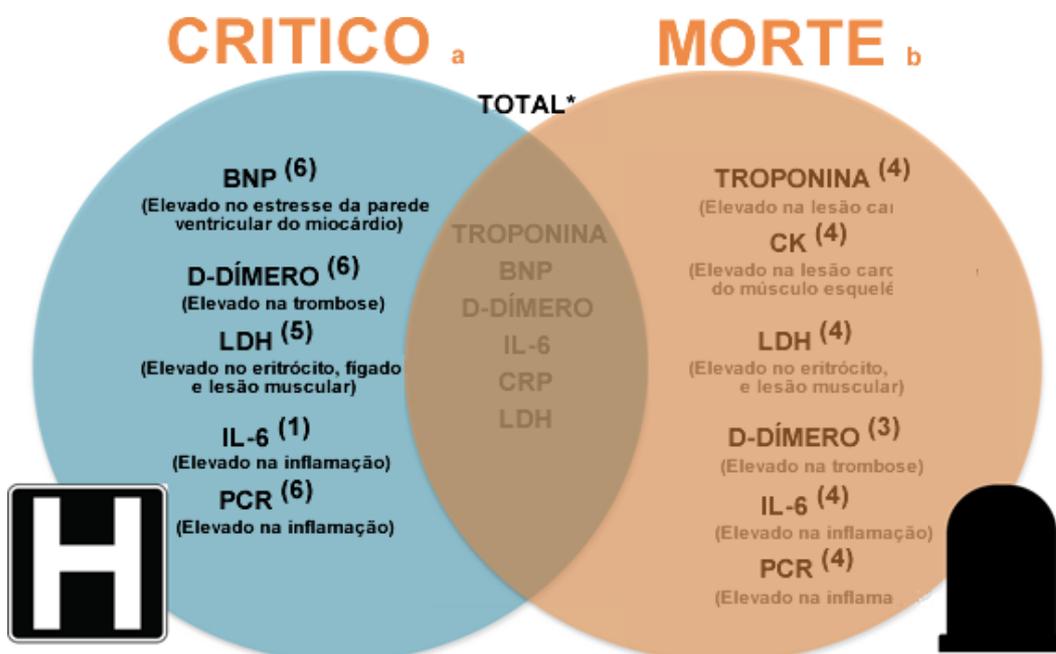
Além disso, quanto maior a concentração de troponina na admissão, maior o risco de morte por todas as causas, inclusive para pacientes sem doença cardiovascular prévia e/ou fatores de risco<sup>49,50</sup>. Sandoval et al<sup>50</sup> mostraram que a frequência de lesão miocárdica aumenta com a gravidade da doença, variando de 1% nos sobreviventes de COVID-19 a 100% entre as formas mais graves. Além disso, pacientes com lesão miocárdica têm maior risco de SARS, fibrilação ventricular e taquicardia<sup>50</sup>. Uma metanálise incluindo mais de 6.000 pacientes encontrou uma prevalência de lesão miocárdica na COVID-19 variando de 15% a 42%, de acordo com a idade e gravidade da doença<sup>51</sup>. A lesão miocárdica foi novamente associada à mortalidade por todas as causas<sup>51</sup> (QUADRO 2).

Em outro estudo, foi demonstrado que os níveis de troponina foram significativamente maiores em pacientes com COVID-19 que foram a óbito ou estavam gravemente doentes comparados àqueles que estavam vivos ou não gravemente doentes. Além disso, os níveis de BNP também foram significativamente maiores em pacientes que morreram ou estavam gravemente

doentes. A lesão cardíaca foi independentemente associada ao aumento significativo das chances de mortalidade. Uma diferença significativa nos níveis de D-dímero foi observada naqueles que morreram ou estavam gravemente doentes. Os níveis de creatinofosfoquinase (CK) foram apenas significativamente maiores naqueles que morreram comparado àqueles que estavam vivos<sup>52</sup>.

A análise desses estudos mostrou uma diferença significativa nos níveis de BNP em pacientes que foram a óbito ou estavam gravemente doentes em comparação com os níveis daqueles que estavam vivos ou não estavam gravemente doentes (FIGURA 8)<sup>52</sup>.

Assim, estudar o dano miocárdico a partir de biomarcadores torna-se fundamental para se estabelecer parâmetros de gravidade da COVID-19. O manejo clínico adequado diante de tal agravo é importante para que se evite o óbito.



Legenda: a) Diferença significativa observada nos biomarcadores em pacientes com COVID-19 que estavam gravemente doentes. b) Diferença significativa observada nos biomarcadores em pacientes com COVID-19 que morreram. \*) Diferença significativa observada nos biomarcadores em pacientes com COVID-19 que morreram e/ou estavam gravemente doentes. Sobrescritos: número total de artigos em cada grupo. Biomarcadores estudados: Troponina, BNP, CK, PCR, LDH, D-dímero, IL-6.

Figura 8 – Biomarcadores em pacientes com COVID-19.

Fonte: Adaptado Sheth e colaboradores<sup>52</sup>.

Quadro 2 – Características clínicas de 21 estudos.

Estudos	País	Tipo de estudo	Número (N)	Idade (anos)	Masculino (N)	Comorbidade (N)						
						HAS	Diabetes	DCV	DRC	Doenças pulmonares crônicas	Malignidade	Lesão cardíaca (N)
Zhou F	China	Retrospectivo	191	56	119	58	36	15	2	6	2	33
Wang D	China	Retrospectivo	138	56	75	43	14	ND	4	4	10	10
Latif F	EUA	Retrospectivo	28	64	22	20	17	ND	10	10	5	13
Hong KS	Coreia do Sul	Retrospectivo	98	55,4	38	30	9	ND	ND	3	4	11
Arentz M	EUA	Retrospectivo	21	70	11	ND	7	ND	10	7	ND	3
Aggarwal S	EUA	Retrospectivo	16	67	12	9	5	3	6	2	3	3
Yu Y	China	Prospectivo	226	64	139	96	47	22	8	15	10	61
Yang F	China	Retrospectivo	92	69,8	49	51	13	ND	2	1	4	31
Wei JF	China	Prospectivo	101	49	54	21	14	5	ND	1	ND	16
Li X	China	Retrospectivo	548	60	279	166	83	34	10	17	24	119
Lala A	EUA	Retrospectivo	2736	66,4	1630	1065	719	453	ND	273	195	985
Huang C	China	Prospectivo	41	49	30	6	8	ND	ND	1	1	5
Han H	China	Retrospectivo	273	58,86	97	ND	ND	ND	ND	ND	ND	27
Deng Q	China	Retrospectivo	112	65	57	36	19	15	ND	4	ND	42
Yang R	China	Retrospectivo	212	55,6	107	ND	ND	ND	ND	ND	ND	7
Yang X	China	Retrospectivo	52	59,7	35	ND	9	ND	ND	4	2	12
Shi S	China	Retrospectivo	416	64	205	127	60	44	14	12	9	82
Nie SF	China	Retrospectivo	311	63	190	ND	ND	ND	ND	ND	ND	103
Guo T	China	Retrospectivo	187	58,5	91	61	28	21	6	4	13	52
Deng Y	China	Retrospectivo	225	54	124	58	26	ND	ND	25	8	66
Chen T	China	Retrospectivo	274	62	171	93	47	ND	4	18	7	89

Abreviações: DCV, doença cardiovascular; DRC, doença renal crônica; HAS, hipertensão arterial sistêmica; N, número; ND, não disponível.

Fonte: adaptado de Fu e colaboradores<sup>51</sup>.

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Estimar eventual associação do óbito geral, por idade, por sexo e por comorbidades com biomarcadores em pacientes internados em UTI por COVID-19.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever as características sociodemográficas da população estudada.
- Descrever as comorbidades da população estudada.
- Levantar os biomarcadores na população estudada.
- Conhecer a taxa de mortalidade da população estudada.
- Estudar eventual associação entre os biomarcadores e o óbito geral, por idade, por sexo e por comorbidades.

### 3. MÉTODOS

#### 3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo epidemiológico de delineamento longitudinal (coorte prospectiva) de pacientes com COVID-19 internados em UTI.

#### 3.2 POPULAÇÃO, LOCAL, TEMPO E AMOSTRA

A população da presente pesquisa foi composta por pacientes adultos, internados em UTI no período de 01 de Abril de 2020 a 31 de Março de 2021. O estudo foi realizado com prontuários de pacientes internados por COVID-19 na UTI do Hospital SOS Córdio, Florianópolis, Santa Catarina.

#### 3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes adultos, entre 18 e 80 anos de idade, internados na UTI do Hospital SOS Córdio por quadro de COVID-19.

#### 3.4 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes que colocados em cuidados paliativos.

#### 3.5 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados a partir dos prontuários dos pacientes no primeiro e quinto dia de internação. O primeiro dia, por ser o momento da internação e o início da coleta de exames complementares basais. O quinto dia pelo fato da doença estar em evolução, com eventual deteriorização ou melhora do quadro clínico. Todos os pacientes que não foram a óbito foram censurados no momento da alta da UTI. Todas as informações foram anotadas em um instrumento desenhado para a presente pesquisa.

Foram coletadas informações sociodemográficas para caracterização da população estudada. A variável dependente foi o óbito por COVID-19 (sim/não) na amostra global, por sexo, idade (até 70 e mais de 70 anos) e comorbidades (estado nutricional, tabagismo, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e cardiopatia). As variáveis independentes foram os biomarcadores no primeiro e quinto dias da internação: troponina ( $\leq 0,04$  ng/mL e  $> 0,04$  ng/mL), BNP ( $\leq 70$  pg/mL e  $> 70$  pg/mL), d-dímero ( $< 500$  ng/ml e  $\geq 500$  ng/ml), ferritina ( $\leq 380$  ng/ml e  $> 380$  ng/ml), PCR ( $< 3$  mg/ml e  $> 3$  mg/ml) e fibrinogênio ( $< 400$  mg/dl e  $> 400$  mg/dl).

### 3.6 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis da presente pesquisa são descritas no Quadro 3.

Quadro 3 – Variáveis do estudo.

<b>Variáveis</b>	<b>Tipo</b>	<b>Natureza</b>	<b>Proposta de utilização</b>
Óbito por COVID-19 na amostra global	Dependente	Qualitativa Nominal Dicotômica	Sim/Não
Óbito por COVID-19 por idade	Dependente	Quantitativa Discreta	Até 70 anos/Mais de 70 anos
Óbito por COVID-19 por sexo	Dependente	Qualitativa Nominal Dicotômica	Masculino/Feminino
Óbito por COVID-19 por estado nutricional	Dependente	Quantitativa Contínua de razão	Eutrófico/Sobrepeso/Obesidade
Óbito por COVID-19 por tabagismo	Dependente	Qualitativa Nominal Dicotômica	Sim/Não
Óbito por COVID-19 por hipertensão arterial sistêmica	Dependente	Qualitativa Nominal Dicotômica	Hipertenso/Normotenso
Óbito por COVID-19 por diabetes mellitus	Dependente	Qualitativa Nominal Dicotômica	Sim/Não
Óbito por COVID-19 por cardiopatia	Dependente	Qualitativa Nominal Dicotômica	Sim/Não
Cor de Pele	Independente	Qualitativa Nominal Policotômica	Branca/Não branca
Escolaridade (anos completos de estudo)	Independente	Quantitativa Discreta	$\leq 8$ anos/ $> 8$ anos

Variáveis	Tipo	Natureza	Proposta de utilização
Profissão/Ocupação	Independente	Qualitativa Nominal Policotômica	Com renda/Sem renda
Vive com parceiro	Independente	Qualitativa Nominal Dicotômica	Sim/Não
BNP	Independente	Quantitativa Contínua de Razão	$\leq 70$ pg/mL/ $> 70$ pg/mL
Troponina	Independente	Quantitativa Contínua de Razão	$\leq 0,04$ ng/mL/ $> 0,04$ ng/mL
D-dímero	Independente	Quantitativa Contínua de Razão	$< 500$ ng/ml/ $\geq 500$ ng/ml
Ferritina	Independente	Quantitativa Contínua de Razão	$< 15$ ng/ml / $> 380$ ng/ml
Fibrinogênio	Independente	Quantitativa Contínua de Razão	$< 200$ mg/dl / $> 400$ mg/dl
PCR	Independente	Quantitativa Contínua de Razão	$< 3$ mg/ml/ $> 3$ mg/ml

### 3.7 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram inseridos em planilhas do Excel e exportados para o *software* SPSS 18.0 para análise. Foi realizada análise descritiva para caracterização da população estudada. Os riscos relativos (RR) e respectivos intervalos de confiança em nível de precisão de 95% (IC 95%) foram estimados por meio da Regressão de Cox, para óbito na amostra global, por sexo, por idade e por comorbidades. Foram consideradas significativos valores de  $p < 0,05$ .

### 3.8 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

A presente pesquisa está fundamentada na Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, que tem como base os referenciais da bioética como autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade. O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNISUL e a coleta de dados iniciou após a aprovação do projeto e obtenção do parecer de aprovação. Os dados foram coletados a partir de fontes secundárias, como os prontuários, sendo dispensado o Termo de Consentimento de Livre e

Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE C). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNISUL sob o parecer número 5.700.651 (ANEXO A).

#### **4. ARTIGO CIENTÍFICO**

A seguir está inserido o artigo original fruto dessa dissertação de mestrado, que será submetido para a revista científica Revista Ciência & Saúde Coletiva. O manuscrito segue as normas da revista conforme (ANEXO B).

Classificação Qualis/CAPES: A1

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo confirma e quantifica a associação de biomarcadores da lesão miocárdica e/ou complicações cardíacas agudas com o óbito hospitalar em pacientes com COVID-19. No entanto, ainda não está claro se o envolvimento cardíaco agudo é provocado principalmente pela SARS-CoV-2 ou se é um envolvimento cardíaco multifatorial inespecífico de uma infecção sistêmica grave. Tem sido proposto que o SARS-CoV-2 possa induzir a lesão cardíaca por múltiplos mecanismos, incluindo invasão viral direta de cardiomiócitos e subsequente miocardite, uma vez que partículas virais têm sido identificadas nas células do miocárdio. Porém, alterações na troponina ao longo do tempo e a ausência de sinais típicos na ecocardiografia e no ECG em pacientes com COVID-19 sugeriram que a lesão miocárdica em pacientes com COVID-19 esteja mais provavelmente relacionada às consequências sistêmicas da doença<sup>5,46</sup>.

Outros mecanismos plausíveis que têm sido sugeridos para explicar a elevação da troponina nesse cenário incluem infarto do miocárdio tipo 1 e, principalmente, tipo 2 devido à síndrome do desconforto respiratório agudo, sepse, tempestade de citocinas e até síndrome de Takotsubo. Portanto, a infecção por SARS-CoV-2 pode induzir novas lesões cardíacas e/ou atuar como um fator precipitante para agravar as doenças cardiovasculares subjacentes e levar ao óbito.

Assim sendo, é imprescindível a continuação de estudos com delineamentos adequados para bem elucidar o comportamento de biomarcadores como fatores prognósticos de óbito em pacientes graves por COVID-19.

## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Infecção humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV) [Internet]. Brasília; 2020 [Acesso 26 Out 2022]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/boletins-epidemiologicos/boletim-epidemiologico-covid-19-no-02.pdf>
2. World Health Organization. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) [Internet]. Geneva; 2015 [Acesso 26 Out 2022]. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab\\_3](https://www.who.int/health-topics/severe-acute-respiratory-syndrome#tab=tab_3)
3. World Health Organization. COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global research and innovation forum [Internet]. Geneva; 2020 [Acesso 26 Out 2022]. Disponível em: [https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-\(pheic\)-global-research-and-innovation-forum](https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of-international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum)
4. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1–23.
5. Martins-Filho PR, Barreto-Filho JAS, Santos VS. Biomarcadores de lesão miocárdica e complicações cardíacas associadas à mortalidade em pacientes com COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(2):273–7.
6. Read JM, Bridgen JRE, Cummings DAT, Ho A, Jewell CP. Novel coronavirus 2019-nCoV (COVID-19): early estimation of epidemiological parameters and epidemic size estimates. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2021;376(1829):20200265.
7. Cha RH, Joh JS, Jeong I, Lee JY, Shin HS, Kim G, et al. Renal complications and their prognosis in Korean patients with Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus from the Central MERS-CoV Designated Hospital. *J Korean Med Sci.* 2015;30(12):1807–14.
8. Sharifian-Dorche M, Huot P, Oshero M, Wen D, Saveriano A, Giacomini PS, Antel JP, Mowla A. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci.* 2020;417:117085..
9. Lo KB, Bhargav R, Salacup G, Pelayo J, Albano J, McCullough PA, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers and outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2020;18(12):919–30.
10. van der Merwe E, Kapp J, Pazi S, Aylward R, van Niekerk M, Mrara B, et al. The SAPS 3 score as a predictor of hospital mortality in a South African tertiary intensive care unit: A prospective cohort study. *PLoS One.*

- 2020;15(5):e0233317.
11. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):667–73.
  12. Swerdlow DL, Finelli L, Lipsitch M. Epidemiology of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1869–70.
  13. Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J; European Academy of Rehabilitation Medicine. Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action. *J Rehabil Med*. 2020;52(4):jrm00044.
  14. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–15.
  15. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–32.
  16. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:693.
  17. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virology*. 2020;35(3):266–71.
  18. Almeida JO, de Oliveira VRT, Avelar JL dos S, Moita BS, Lima LM. COVID-19: Physiopathology and targets for therapeutic intervention. *Rev Virtual Quim*. 2020;12(6):1464–97.
  19. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, Yan Y. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11.
  20. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2018;100:163-188.
  21. Muth D, Corman VM, Roth H, Binger T, Dijkman R, Gottula LT, Gloza-Rausch F, Balboni A, Battilani M, Rihtarič D, Toplak I, Ameneiros RS, Pfeifer A, Thiel V, Drexler JF, Müller MA, Drosten C. Attenuation of replication by a 29 nucleotide deletion in SARS-coronavirus acquired during the early stages of human-to-human transmission. *Sci Rep*. 2018;8(1):15177.
  22. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-

- 80.
23. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 — A case series. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2478–80.
  24. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1324–9.
  25. Gordon JS, Drazner MH. Biomarkers of cardiac stress and cytokine release syndrome in COVID-19: A review. *Curr Heart Fail Rep*. 2021;18(3):163–8.
  26. Stefanini GG, Chiarito M, Ferrante G, Cannata F, Azzolini E, Viggiani G, et al. Early detection of elevated cardiac biomarkers to optimise risk stratification in patients with COVID-19. *Heart*. 2020;106(19):1512–8.
  27. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–10.
  28. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(4):1107–10.
  29. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ma K, Xu D, Yu H, Wang H, Wang T, Guo W, Chen J, Ding C, Zhang X, Huang J, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
  30. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol*. 2020;318(5):H1084–90.
  31. Strabelli TMV, Uip DE. COVID-19 e o coração. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(4):598–600.
  32. Cheng P, Zhu H, Witteles RM, Wu JC, Quertermous T, Wu SM, Rhee JW. Cardiovascular Risks in Patients with COVID-19: Potential Mechanisms and Areas of Uncertainty. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(5):34.
  33. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol*. 2020;309:70–7.
  34. Ferrari F. COVID-19: Dados atualizados e sua relação com o sistema cardiovascular. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(5):823–6.
  35. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of

- influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respi Viruses*. 2017;11(5):372–93.
36. Yu CM, Wong RSM, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip GWK, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J*. 2006;82(964):140–4.
  37. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med*. 2016;36(1):78–80.
  38. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Disentangling conflicting evidence on DPP-4 inhibitors and outcomes of COVID-19: narrative review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(7):1379–86.
  39. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
  40. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846–8.
  41. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
  42. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: Basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. *JACC Basic to Transl Sci*. 2020;5(5):518–36.
  43. Aboughdir M, Kirwin T, Abdul Khader A, Wang B. Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in COVID-19: A Review. *Viruses*. 2020;12(5):527.
  44. Klocek M, Wojciechowska W, Terlecki M, Pavlinec C, Grodzicki T, Małeckki M, Bociąga-Jasik M, Rajzer M; CRACoV-HHS Investigators. Cardiac biomarkers on admission and in-hospital mortality in COVID-19 patients with or without concomitant heart failure. *Pol Arch Intern Med*. 2022;132(7-8):16256.
  45. Lumish HS, Kim E, Selvaggi C, Cao T, Gupta A, Foulkes AS, Reilly MP. Biomarkers of Cardiac Injury, Renal Injury, and Inflammation Are Strong Mediators of Sex-Associated Death in COVID-19. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:809997.
  46. Paulino MR, Moreira JA de S, Correia MG, dos Santos LRA, Duarte IP, Sabioni LR, et al. COVID-19 in patients with cardiac disease: Impact and variables associated with mortality in a cardiology center in Brazil. *Am Hear J Plus Cardiol Res Pract*. 2021;12:100069.

47. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237–69.
48. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA*. 2020;323(16):1612–4.
49. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):533–46.
50. Sandoval Y, Januzzi JL, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1244–58.
51. Fu L, Liu X, Su Y, Ma J, Hong K. Prevalence and impact of cardiac injury on COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*. 2021;44(2):276–83.
52. Sheth A, Modi M, Dawson D, Dominic P. Prognostic value of cardiac biomarkers in COVID-19 infection. *Sci Rep*. 2021;11(1):4930.
53. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1798–800.
54. Swiss Society Of Intensive Care Medicine. Recommendations for the admission of patients with COVID-19 to intensive care and intermediate care units (ICUs and IMCUs). *Swiss Med Wkly*. 2020;150:w20227.
55. Thomas-Rüddel D, Winning J, Dickmann P, Quart D, Kortgen A, Janssens U, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): update for anesthesiologists and intensivists March 2020. *Anaesthesist*. 2021;70(Supp. 1):1-10.
56. Kamps BS, Hoffmann C. COVID Reference 2020.2 [Internet]. 2020 [Acesso 16 May 2023]. Disponível em: [https://download.hiv.net/CovidReference/CovidReference02\\_pt.pdf](https://download.hiv.net/CovidReference/CovidReference02_pt.pdf)
57. Rivara MB, Bajwa EK, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Prognostic significance of elevated cardiac troponin-T levels in acute respiratory distress syndrome patients. *PloS One*. 2012;7(7):e40515.

## APÊNDICES

**APÊNDICE A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (PRIMEIRO DIA DE INTERNAÇÃO)**

<b>Código de Identificação</b>	Código
<b>Número do Prontuário</b>	NumPro
<b>Óbito por Covid-19</b> 1. sim 2. não	Óbito
<b>Idade (anos completos)</b>	Idade
<b>Sexo</b> 1. Masculino 2. Feminino	Sexo
<b>Cor de pele</b> 1. Preta 2. Amarela 3. Parda 4. Indígena 5. Branca	Cor
<b>Escolaridade (anos completos de estudo)</b>	Escol
<b>Profissão/Ocupação</b> 1. Desempregado 2. Empregado informal (sem carteira assinada, “bico” 3. Aposentado 4. Encostado (perícia médica) 5. Empregado formal (com carteira assinada/autônomo/contrato/concurso)	Profi
<b>Companheiro estável</b> 1. Não 2. Sim	Comp
<b>Peso</b>  kg	Peso
<b>Altura</b>	Alt

_____m	
<b>IMC</b>	IMC
<b>Atividade Física</b> 1. Não 2. Sim	Ativ_Fis
<b>Tabagismo</b> 1. Sim 2. Não	Tabag
<b>Tipo sanguíneo</b> 1. O 2. A 3. B 4. AB	Tipo_Sang
<b>Diabetes Mellitus</b> 1. Sim 2. Não	Diab
<b>Cardiopatia</b> 1. Sim 2. Não	Card
<b>Hipertensão Arterial</b> 1. Sim 2. Não	Hipert
<b>Insuficiência Renal</b> 1. Sim 2. Não	Renal
<b>Tempo de internação total</b>	Inter_Total
<b>Tempo de Internação em UTI</b>	Inter_UTI
<b>Tempo de internação após UTI</b>	Inter_Pos_UTI
<b>Retorno a UTI</b> 1. Sim 2. Não	Retor_UTI

<b>Tipo de Dependência de Oxigênio</b> 1. CNo2 2. CNAF 3. VNI 4. VM	Oxig
<b>BNP</b>  pg/mL	BNP
<b>Troponina</b>  ng/mL	Trop
<b>D-dímero</b>  ng/mL	D_Dim
<b>Ferritina</b>  ng/mL	Ferr
<b>Fibrinogênio</b>  mg/dl	Fibrin
<b>PCR</b>  mg/ml	PCR
<b>Complicações durante o período de acompanhamento</b> 1. Sim 2. Não Qual(is): _____ _____ _____	Complic

**APÊNDICE B – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS (QUINTO DIA DE INTERNAÇÃO)**

<b>Código de Identificação</b>	Codigo_5
<b>Número do Prontuário</b>	NumPro_5
<b>Óbito por Covid-19</b> 1. sim 2. não	Obito_5
<b>Diabetes Mellitus</b> 1. Sim 2. Não	Diab_5
<b>Cardiopatía</b> 1. Sim 2. Não	Card_5
<b>Hipertensão Arterial</b> 1. Sim 2. Não	Hipert_5
<b>Insuficiência Renal</b> 1. Sim 2. Não	Renal_5
<b>Tempo de internação total</b>	Inter_Total_5
<b>Tempo de Internação em UTI</b>	Inter_UTI_5
<b>Tempo de internação após UTI</b>	Inter_Pos_UT_5
<b>Retorno a UTI</b> 1. Sim 2. Não	Retor_UTI_5
<b>Tipo de Dependência de Oxigênio</b> 1. CNo2 2. CNAF	Oxig_5

3. VNI 4. VM	
<b>BNP</b> _____ pg/mL	BNP_5
<b>Troponina</b> _____ ng/mL	Trop_5
<b>D-dímero</b> _____ ng/mL	D_Dim_5
<b>Ferritina</b> _____ ng/mL	Ferr_5
<b>Fibrinogênio</b> _____ mg/dl	Fibrin_5
<b>PCR</b> _____ mg/ml	PCR_5
<b>Complicações durante o período de acompanhamento</b>  1. Sim 2. Não Qual(is): _____ _____ _____	Complic_5

## APÊNDICE C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

#### Participação do estudo

O senhor (a) \_\_\_\_\_ está sendo convidado(a) a participar da pesquisa intitulada “Valor prognóstico de biomarcadores cardíacos na evolução dos pacientes internados em UTI por COVID-19”, coordenada pela professora Dra. Eliane Silva de Azevedo Traebert e pelo mestrando Daniel da Silva Filho. O objetivo deste estudo é estimar o valor prognóstico de biomarcadores cardíacos na evolução dos pacientes internados em UTI por COVID-19. Caso você aceite participar, serão coletadas informações de seu prontuário, como dados sociodemográficos (idade, sexo, cor de pele, escolaridade, profissão/ocupação, vive com companheiro), dados antropométricos (peso, altura para o cálculo do índice de massa corporal - IMC), dados de estilo de vida (prática de atividade física regular, tabagismo), dados clínicos (tipo sanguíneo, presença de comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão arterial, cardiopatias, insuficiência renal, tempo de internação, tipo de dependência de oxigênio) e parâmetros de exames laboratoriais (troponina, BNP, D-dímero, Ferritina, PCR e fibrinogênio).

#### Riscos e Benefícios

Esta pesquisa coleta dados por meio de prontuário. É possível que aconteça algum risco com relação a sua participação no estudo como exposição dos dados. Caso elas venham a ocorrer, serão tomadas as devidas providências: garantia do anonimato relacionado aos resultados da pesquisa e de esclarecimentos de eventuais dúvidas pela equipe dos pesquisadores. Além disso, no momento da coleta de dados, cada prontuário receberá um código, a fim de se evitar a identificação imediata dos dados. A equipe de pesquisa estará sempre à disposição para dirimir dúvidas, caso haja necessidade. Serão também garantidos e respeitados os seus valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos. Se com a sua participação na pesquisa for verificado que você apresenta alguma condição que necessite de tratamento, você receberá orientação da equipe de pesquisa, para receber encaminhamento para atendimento especializado.

Tem como benefícios diretos, a identificação de características sobre gravidade e comorbidades ocasionadas a partir da internação por COVID-19. Os benefícios para os integrantes deste estudo também serão indiretos, pois esta investigação permitirá aumentar o conhecimento científico da real repercussão da gravidade da COVID-19 na população acometida pela doença que acarretará na construção de conhecimento científico, numa perspectiva de proporcionar benefícios à sociedade em geral.

#### Sigilo, Anonimato e Privacidade

O material e informações obtidas podem ser publicados em aulas, congressos, eventos científicos, palestras ou periódicos científicos, sem sua identificação.

Os pesquisadores se responsabilizam pela guarda e confidencialidade dos dados, bem como a não exposição individualizada dos dados da pesquisa. Sua participação é voluntária e o senhor (a) terá a liberdade de se recusar a participação no estudo.

#### Autonomia

O senhor (a) é livre para aceitar ou não participar da pesquisa, e poderá desistir da pesquisa a qualquer momento, sem que a recusa ou a desistência lhe acarrete qualquer prejuízo. É assegurada a assistência durante toda a pesquisa, e garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências. O senhor (a) também poderá entrar em contato com os pesquisadores, em qualquer etapa da pesquisa, por e-mail ou telefone, a partir dos contatos dos pesquisadores que constam no final do documento.

#### Devolutiva dos resultados

Os resultados da pesquisa poderão ser solicitados a partir de e-mail ou WhatsApp do pesquisador a partir do mês de fevereiro de 2023. A devolutiva dos resultados obtidos, poderá ser realizada por e-mail, contato telefônico ou encontro presencial de acordo com a disponibilidade do sujeito da pesquisa. Ressalta-se que os dados coletados nos formulários

nesta pesquisa somente poderão ser utilizados para as finalidades da presente pesquisa, sendo que para novos objetivos, um novo TCLE deve ser aplicado.

### **Ressarcimento e Indenização**

Lembramos que sua participação é voluntária, o que significa que você não poderá ser pago (a) de nenhuma maneira, por participar desta pesquisa. De igual forma, a participação na pesquisa não implica em gastos para você. Se ocorrer algum dano decorrente da sua participação na pesquisa, você será indenizado (a) conforme determina a lei.

Após ser esclarecido (a) sobre as informações da pesquisa, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine o consentimento de participação em todas as páginas e no campo previsto para o seu nome, que é impresso em duas vias, sendo que uma via ficará em posse do (a) pesquisador(a) responsável e a outra via com você.

\_\_\_\_\_  
Rubrica do participante

\_\_\_\_\_  
Rubrica do pesquisador

### Consentimento de Participação

Eu \_\_\_\_\_ concordo em participar voluntariamente da pesquisa intitulada “Valor prognóstico de biomarcadores cardíacos na evolução dos pacientes internados em UTI por COVID-19 “ conforme informações contidas neste TCLE.

Local e data: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Pesquisador (a) responsável (orientadora): Professora Dra. Eliane Azevedo Traebert

E-mail para contato: [elisazevedot@gmail.com](mailto:elisazevedot@gmail.com)

Telefone para contato: (48) 999874374

Assinatura do (a) pesquisador (a) responsável: \_\_\_\_\_

Outros pesquisadores:

Nome: Daniel da Silva Filho

E-mail para contato: [danieljsfilho@hotmail.com](mailto:danieljsfilho@hotmail.com)

Telefone para contato: (48) 991806752

Assinatura do (a) aluno (a) pesquisador (a): \_\_\_\_\_

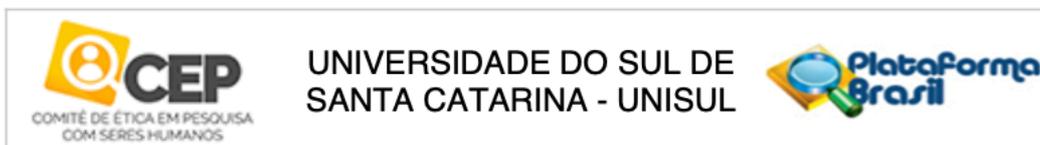
O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante sejam respeitados, sempre se pautando pelas Resoluções 466/12 e 510/16 do Conselho Nacional de Saúde (CNS). O CEP tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Caso você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado (a) de alguma forma, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética da UNISUL pelo telefone (48) 3279-1036 ou WhatsApp (48) 9 8819-8868 entre segunda e sexta-feira das 13h às 17h e 30min ou pelo e-mail [cep.contato@unisul.br](mailto:cep.contato@unisul.br).

\_\_\_\_\_  
Rubrica do participante

\_\_\_\_\_  
Rubrica do pesquisador

**ANEXOS**

## ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNISUL



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** RELAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES CARDÍACOS E ÓBITO EM PACIENTES INTERNADOS EM UTI POR COVID-19

**Pesquisador:** Eliane Silva de Azevedo Traebert

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 63797622.7.0000.0261

**Instituição Proponente:** SOCIEDADE DE EDUCACAO SUPERIOR E CULTURA BRASIL S.A.

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.700.651

#### 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\_DO\_PROJETO\_2023879.pdf", postado na Plataforma Brasil em 29/09/2022.

#### Introdução

Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan, capital da província de Hubei, na China, tornou-se o centro de um surto de pneumonia de causa desconhecida. Em sete de janeiro de 2020, cientistas chineses haviam isolado um novo coronavírus, coronavirus 2 (SARS-CoV-2), anteriormente conhecido como 2019-nCoV, que mais tarde foi designada doença coronavírus 2019 (COVID-19) em fevereiro de 2020, pela OMS<sup>1,2,3</sup>. Apesar de tentativas iniciais na contenção da infecção, o SARS-CoV-2 finalmente avançou tanto na Europa quanto na América do Norte durante os dois primeiros meses de 2020. Na Itália, aconteceu em janeiro, no Estado de Washington, no início de fevereiro, seguido pela cidade de Nova York no final do mesmo mês<sup>2,3,4</sup>. Em março de 2020 o diretor-geral da Organização Mundial de Saúde (OMS), anunciou o surto de COVID-19 como uma pandemia. No Brasil, o primeiro caso da doença foi confirmado no dia 26 de fevereiro e a primeira morte ocorreu no dia 16 de março de 2020<sup>2,3,4</sup> (FIGURA 1). Figura 1: Países, territórios e áreas com casos confirmados do novo coronavírus. OMS, 6 Fevereiro 2020. Fonte OMS. O SARS-CoV-2

**Endereço:** Avenida Pedra Branca, 25 prédio do CAA/CAF, primeiro andar - sala 1

**Bairro:** Pedra Branca

**CEP:** 88.137-270

**UF:** SC

**Município:** PALHOÇA

**Telefone:** (48)3279-1036

**E-mail:** cep.contato@unisul.br



UNIVERSIDADE DO SUL DE  
SANTA CATARINA - UNISUL



Continuação do Parecer: 5.700.651

infectou muitas pessoas em todo o mundo. Mais de 40 milhões de pessoas foram diagnosticadas com infecção e mais de um milhão morreram de COVID-19, doença causada pelo SARS-CoV-2. Nem todos os casos, assintomáticos, foram diagnosticados e o número real de infecções e mortes é provavelmente muito maior<sup>5,6</sup>. O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA emergente associado à doença respiratória aguda grave conhecida como COVID-19. Apesar de ser predominantemente uma doença pulmonar, alguns pacientes apresentam graves danos cardiovasculares<sup>4,5</sup>. A infecção pelo SARS-CoV-2 evoluiu de forma grave e com uma variedade de manifestações clínicas, justificando um percentual importante de internações hospitalares, morbidade e mortalidade elevada<sup>7,8</sup>. Devido ao grande número de casos detectados da doença, todos os pacientes gravemente doentes que chegam com evidências de infecção respiratória devem ser considerados potencialmente infectados com SARS-CoV-2, até que se faça o teste confirmatório da doença<sup>2-4</sup>. Além disso, a duração do contágio do assintomático não é apenas variável, mas também pode diferir com base no nível anatômico (superior ou inferior) da infecção no sistema respiratório<sup>6,8</sup>. A COVID-19 representa uma ameaça significativa à saúde global e tem chamado a atenção de pesquisadores de saúde pública em todo o mundo, gerando interesse da comunidade científica<sup>2,3,6</sup>. Esta investigação e busca pelo conhecimento, se deve ao fato do grande espectro viral e também da grande variedade de sinais e sintomas, além das inúmeras complicações tanto na fase aguda quanto durante a evolução da doença<sup>9,10</sup>. Isso é particularmente importante, pois o quadro atual da doença envolve um novo patógeno (SARS-CoV-2), no qual existe conhecimento limitado de sua infectividade e perfil clínico<sup>10,11,12</sup>. Diversos estudos têm mostrado que há uma liberação descontrolada de citocinas como resposta inflamatória causada pelo COVID-19<sup>11-14</sup>. Este processo que desencadeia produção de marcadores inflamatórios pró-trombóticos, associado a necessidade de internação hospitalar prolongada, resulta num elevado risco de doença trombótica<sup>14-17</sup>. Tem sido descrito e estudado, a presença de dano miocárdico com elevação de biomarcadores<sup>5</sup>. A COVID-19, tem características de doença tromboembólica, que associado ao dano miocárdico, os biomarcadores, são importantes na avaliação do prognóstico desses pacientes<sup>5</sup>. A presente pesquisa visa conhecer a relação dos biomarcadores com a evolução da doença no paciente internado em unidade de tratamento intensivo (UTI). Assim, a questão principal da presente pesquisa é: “Qual a relação entre biomarcadores cardíacos e óbito em pacientes internados em UTI por COVID-19?”

#### Hipótese

Qual a relação entre biomarcadores cardíacos e óbito em pacientes internados em UTI por COVID-

**Endereço:** Avenida Pedra Branca, 25 prédio do CAA/CAF, primeiro andar - sala 1

**Bairro:** Pedra Branca

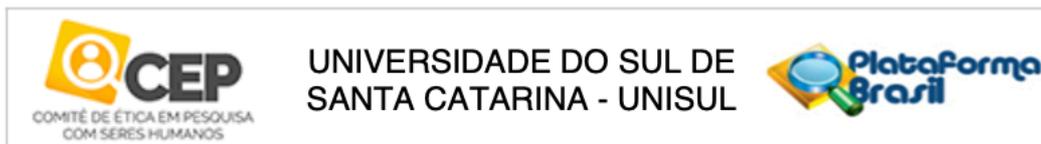
**CEP:** 88.137-270

**UF:** SC

**Município:** PALHOÇA

**Telefone:** (48)3279-1036

**E-mail:** cep.contato@unisul.br



Continuação do Parecer: 5.700.651

19?

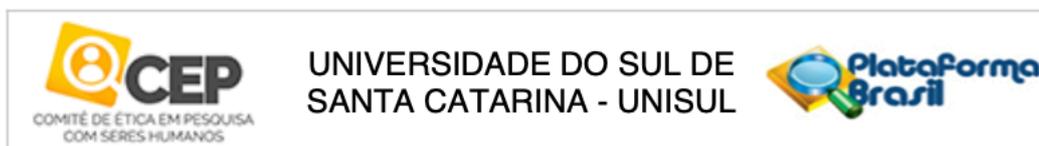
#### Metodologia

**3.1 TIPO DE ESTUDO** Estudo epidemiológico de delineamento longitudinal (coorte prospectiva) de pacientes com COVID-19, internados em UTI. **3.2 POPULAÇÃO, LOCAL, TEMPO E AMOSTRA** A população da presente pesquisa será composta por pacientes adultos, internados em UTI no período de 01 de novembro de 2020 a 30 de abril de 2021. O estudo será realizado com prontuários de pacientes internados por COVID-19 na UTI do Hospital SOS Córdio, no período do estudo. Estima-se uma população 300 pacientes. **3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO** Serão incluídos pacientes adultos, entre 18 e 80 anos de idade, internados na UTI do Hospital SOS Córdio por quadro de COVID-19. **3.4 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO** Serão excluídos pacientes que foram colocados em cuidados paliativos. **3.5 COLETA DE DADOS** O pesquisador principal da pesquisa coletará os dados dos prontuários dos pacientes em três momentos. No primeiro, quinto e último dia de internação. O primeiro dia por ser o momento da internação e o início da coleta de exames complementares basais. O quinto dia se deve ao fato da doença estar em evolução que pode justificar a deteriorização do quadro clínico ou melhora evolutiva. Todas as informações serão anotadas em um instrumento desenhado para a presente pesquisa (APÊNDICE A). Os prontuários contêm todas as informações necessárias para a presente pesquisa. Serão coletados dados sociodemográficos: idade (em anos), sexo (masculino e feminino), cor de pele (branca, preta, amarela parda, indígena), escolaridade (em anos completos de estudo), profissão/ocupação (com renda e sem renda), vive com companheiro estável (sim e não); dados antropométricos (peso, altura para o cálculo do índice de massa corporal - IMC); dados de estilo de vida: prática de atividade física regular (sim e não), tabagismo (sim e não); tipo sanguíneo (A, B, AB, O); presença de comorbidades: diabetes mellitus (sim e não), hipertensão arterial (sim e não), cardiopatias (sim e não), insuficiência renal (sim e não); tempo de internação total, em UTI e após UTI (em dias); tipo de dependência de oxigênio (CNO2/CNAF/VNI/VM); biomarcadores cardíacos (Troponina, BNP, D-dímero, Ferritina, PCR e Fibrinogênio). Ainda serão registrados dados referentes às complicações durante este período – infecção, choque, insuficiência renal, disfunção hepática e falência de múltiplos órgãos e sistemas.

#### Critérios de inclusão e exclusão

São critérios de inclusão: Serão incluídos os prontuários de pacientes adultos, entre 18 e 80 anos

**Endereço:** Avenida Pedra Branca, 25 prédio do CAA/CAF, primeiro andar - sala 1  
**Bairro:** Pedra Branca **CEP:** 88.137-270  
**UF:** SC **Município:** PALHOÇA  
**Telefone:** (48)3279-1036 **E-mail:** cep.contato@unisul.br



Continuação do Parecer: 5.700.651

de idade, internados na UTI do Hospital SOS Córdio por quadro de COVID19.

São critérios de exclusão: Serão excluídos os prontuários dos pacientes que foram colocados em cuidados paliativos.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Determinar a relação entre biomarcadores cardíacos e óbito em pacientes internados em UTI por COVID-19.

Objetivo Secundário:

- Descrever as características sociodemográficas da população estudada.- Descrever as características antropométricas, estilo de vida e comorbidades da população estudada.- Descrever as características de internação da população estudada.- Levantar os biomarcadores cardíacos na população estudada.- Conhecer a taxa de mortalidade da população estudada.- Relacionar os biomarcadores e características sociodemográficas com o óbito no período estudado.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

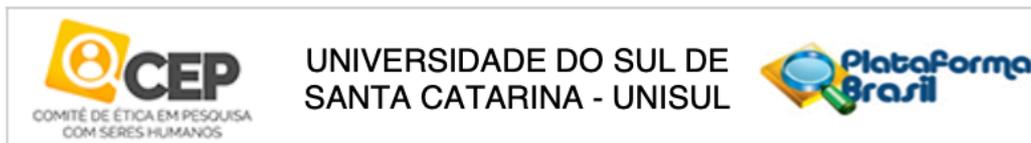
Riscos: Esta pesquisa coleta dados por meio de prontuário. É possível que aconteça algum risco com relação a exposição dos dados. Porém, cada prontuário receberá um código, a fim de se evitar a identificação imediata dos dados.

Benefícios: Tem como benefícios diretos, a identificação de características sobre gravidade e comorbidades ocasionadas a partir da internação por COVID-19. Os benefícios para os integrantes deste estudo também serão indiretos, pois esta investigação permitirá aumentar o conhecimento científico da real repercussão da gravidade da COVID-19 na população acometida pela doença que acarretará na construção de conhecimento científico, numa perspectiva de proporcionar benefícios à sociedade em geral.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

- Caráter acadêmico: projeto vinculado à Dissertação de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Campus de Pedra Branca.
- Estudo epidemiológico de delineamento longitudinal (coorte prospectiva).
- Participantes: pretende incluir 300 prontuários.
- Solicita dispensa do TCLE e justifica: Eu, Eliane Silva de Azevedo Traebert , venho por meio desta,

**Endereço:** Avenida Pedra Branca, 25 prédio do CAA/CAF, primeiro andar - sala 1  
**Bairro:** Pedra Branca **CEP:** 88.137-270  
**UF:** SC **Município:** PALHOÇA  
**Telefone:** (48)3279-1036 **E-mail:** cep.contato@unisul.br



Continuação do Parecer: 5.700.651

de idade, internados na UTI do Hospital SOS Córdio por quadro de COVID19.

São critérios de exclusão: Serão excluídos os prontuários dos pacientes que foram colocados em cuidados paliativos.

**Objetivo da Pesquisa:**

Objetivo Primário:

Determinar a relação entre biomarcadores cardíacos e óbito em pacientes internados em UTI por COVID-19.

Objetivo Secundário:

- Descrever as características sociodemográficas da população estudada.- Descrever as características antropométricas, estilo de vida e comorbidades da população estudada.- Descrever as características de internação da população estudada.- Levantar os biomarcadores cardíacos na população estudada.- Conhecer a taxa de mortalidade da população estudada.- Relacionar os biomarcadores e características sociodemográficas com o óbito no período estudado.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Esta pesquisa coleta dados por meio de prontuário. É possível que aconteça algum risco com relação a exposição dos dados. Porém, cada prontuário receberá um código, a fim de se evitar a identificação imediata dos dados.

Benefícios: Tem como benefícios diretos, a identificação de características sobre gravidade e comorbidades ocasionadas a partir da internação por COVID-19. Os benefícios para os integrantes deste estudo também serão indiretos, pois esta investigação permitirá aumentar o conhecimento científico da real repercussão da gravidade da COVID-19 na população acometida pela doença que acarretará na construção de conhecimento científico, numa perspectiva de proporcionar benefícios à sociedade em geral.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

- Caráter acadêmico: projeto vinculado à Dissertação de Mestrado do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Campus de Pedra Branca.
- Estudo epidemiológico de delineamento longitudinal (coorte prospectiva).
- Participantes: pretende incluir 300 prontuários.
- Solicita dispensa do TCLE e justifica: Eu, Eliane Silva de Azevedo Traebert , venho por meio desta,

**Endereço:** Avenida Pedra Branca, 25 prédio do CAA/CAF, primeiro andar - sala 1  
**Bairro:** Pedra Branca **CEP:** 88.137-270  
**UF:** SC **Município:** PALHOCA  
**Telefone:** (48)3279-1036 **E-mail:** cep.contato@unisul.br



UNIVERSIDADE DO SUL DE  
SANTA CATARINA - UNISUL



Continuação do Parecer: 5.700.651

solicitar dispensa do uso do Termo de Consentimento Livre e esclarecido do projeto intitulado "Relação entre biomarcadores cardíacos e óbito em pacientes internados em UTI por COVID-19". Tendo em vista que os dados são retrospectivos e serão coletados exclusivamente em prontuários em que os pacientes já tiveram alta da UTI.

- Solicitação de acesso a dados secundários: Os dados serão coletados a partir de prontuários dos pacientes que foram internados na UTI do hospital SOS Córdio.

- Previsão de início e encerramento do estudo: 11/2022 a 12/2022.

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

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

**Recomendações:**

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

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

Não foram encontrados óbices éticos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O presente protocolo de pesquisa encontra-se em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 e/ou 510/16.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2023879.pdf	29/09/2022 15:08:21		Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_assinado.pdf	29/09/2022 15:07:48	Eliane Silva de Azevedo Traebert	Aceito
Declaração de concordância	Declaracao_ciencia_conc_final.pdf	28/09/2022 14:28:03	Eliane Silva de Azevedo Traebert	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensa_TCLE.pdf	25/09/2022 17:18:55	Eliane Silva de Azevedo Traebert	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_cep.docx	25/09/2022 12:21:28	Eliane Silva de Azevedo Traebert	Aceito

**Situação do Parecer:**

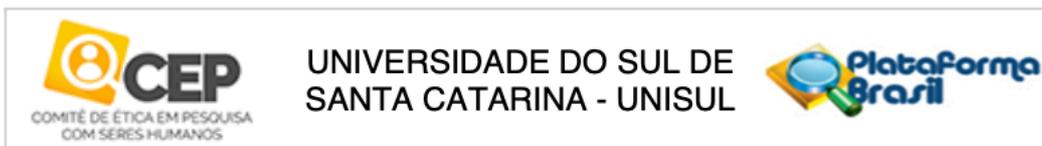
**Endereço:** Avenida Pedra Branca, 25 prédio do CAA/CAF, primeiro andar - sala 1

**Bairro:** Pedra Branca **CEP:** 88.137-270

**UF:** SC **Município:** PALHOÇA

**Telefone:** (48)3279-1036

**E-mail:** cep.contato@unisul.br



Continuação do Parecer: 5.700.651

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

PALHOCA, 14 de Outubro de 2022

---

**Assinado por:**  
**Betine Pinto Moehlecke Iser**  
**(Coordenador(a))**

## ANEXO B – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA CIÊNCIA & SAÚDE COLETIVA



### INSTRUÇÕES PARA COLABORADORES

*Ciência & Saúde Coletiva* publica debates, análises e resultados de investigações sobre um tema específico considerado relevante para a saúde coletiva; e artigos de discussão e análise do estado da arte da área e das subáreas, mesmo que não versem sobre o assunto do tema central. A revista, de periodicidade mensal, tem como propósitos enfrentar os desafios, buscar a consolidação e promover uma permanente atualização das tendências de pensamento e das práticas na saúde coletiva, em diálogo com a agenda contemporânea da Ciência & Tecnologia.

*Política de Acesso Aberto - Ciência & Saúde Coletiva é publicada sob o modelo de acesso aberto e é, portanto, livre para qualquer pessoa a ler e download, e para copiar e divulgar para fins educacionais.*

A Revista Ciência & Saúde Coletiva aceita artigos em *preprints* de bases de dados nacionais e internacionais reconhecidas academicamente.

No momento em que você apresenta seu artigo, é importante estar atento ao que constitui um *preprint* e como você pode proceder para se integrar nesta primeira etapa da Ciência Aberta. O *preprint* disponibiliza artigos e outras comunicações científicas de forma imediata ou paralela à sua avaliação e validação pelos periódicos. Desta forma, acelera a comunicação dos resultados de pesquisas, garante autoria intelectual, e permite que o autor receba comentários que contribuam para melhorar seu trabalho, antes de submetê-lo a algum periódico. Embora o artigo possa ficar apenas no repositório de *preprints* (caso o autor não queira mandá-lo para um periódico), as revistas continuam exercendo as funções fundamentais de validação, preservação e disseminação das pesquisas. Portanto:

- (1) Você pode submeter agora seu artigo ao servidor *SciELO preprints* (<https://preprints.scielo.org>) ou a outro servidor confiável. Nesse caso, ele será avaliado por uma equipe de especialistas desses servidores, para verificar se o manuscrito obedece a critérios básicos quanto à estrutura do texto e tipos de documentos. Se aprovado, ele receberá um *doi* que garante sua divulgação internacional imediata.
- (2) Concomitantemente, caso você queira, pode submetê-lo à Revista Ciência & Saúde Coletiva. Os dois processos são compatíveis.
- (3) Você pode optar por apresentar o artigo apenas à Revista Ciência & Saúde Coletiva. A submissão a repositório *preprint* não é obrigatória.

A partir de 20 de janeiro de 2021, será cobrada uma taxa de submissão de R\$ 100,00 (cem reais) para artigos nacionais e US\$ 25,00 (vinte e cinco dólares) para artigos



internacionais. O valor não será devolvido em caso de recusa do material. Este apoio dos autores é indispensável para financiar o custeio da Revista, viabilizando a publicação com acesso universal dos leitores. Não é cobrada taxa de publicação. Caso o artigo vá para avaliação e receba o parecer Minor Revision (Pequena revisão) ou Major Revision (Grande Revisão) não é necessário pagar a taxa novamente quando enviar a revisão com as correções solicitadas. Somente os artigos de chamada pública com recursos próprios estão isentos de pagamento de taxa de submissão.

### **Orientações para organização de números temáticos**

**1.** A marca da Revista Ciência & Saúde Coletiva dentro da diversidade de Periódicos da área é o seu foco temático, segundo o propósito da ABRASCO de promover, aprofundar e socializar discussões acadêmicas e debates interpares sobre assuntos considerados importantes e relevantes, acompanhando o desenvolvimento histórico da saúde pública do país.

#### **2. Modalidades de Números Temáticos:**

**2.1.** Por Termo de Referência a convite da Editoria da Revista - enviado por professores/pesquisadores da área de saúde coletiva (espontaneamente ou sugerido pelos editores-chefes) quando consideram relevante o aprofundamento de determinado assunto.

**2.2.** Por Termo de Referência fechado - enviado por coordenadores de pesquisa inédita e abrangente, relevante para a área, sobre resultados apresentados em forma de artigos, dentro dos moldes já descritos. Nessas duas primeiras modalidades, o Termo de Referência é avaliado em seu mérito científico e relevância pelos Editores Associados da Revista.

**2.3.** Por Chamada Pública anunciada na página da Revista, e sob a coordenação de Editores Convidados. Nesse caso, os Editores Convidados acumulam a tarefa de selecionar os artigos conforme o escopo, para serem julgados em seu mérito por pareceristas. Os artigos para essa modalidade só serão aceitos os enviados no e-mail informado na chamada.

Maiores informações no site da Revista em:

<https://cienciaesaudecoletiva.com.br/chamada-publica>

**2.4.** Por Organização Interna dos próprios Editores-chefes, reunindo sob um título pertinente, artigos de livre demanda, dentro dos critérios já descritos.

### **O que uma proposta de número temático deve conter?**

**No conteúdo:**

- Artigos inéditos sobre o assunto temático em seus mais diferentes aspectos, devendo ser quase todos ou na totalidade, frutos de pesquisa. E algum texto de opinião que contemple o livre pensar de alguém importante da área e que tem domínio intelectual sobre o tema, o que pode ser substituído por uma entrevista com uma pessoa de referência no assunto. Uma ou duas resenhas.
- Deve incluir pesquisadores de instituições diferentes (se possível, também colegas de outros países que trabalham com o mesmo tema). Aceitam-se artigos, além de em português, em espanhol, inglês e francês.
- Um mesmo autor não pode ter seu nome incluído em mais de três artigos.

**Na forma**

- Título (ainda que provisório) da proposta do número temático;
- Nome ou nomes dos proponentes.
- Justificativa resumida em um ou dois parágrafos contendo o tema, os objetivos da proposta, seu contexto, significado, originalidade e relevância para a Saúde Coletiva.
- Listagem dos dez (no máximo 15) artigos propostos já com possíveis títulos e nomes dos possíveis autores que serão convidados.
- Proposta de texto de opinião ou de entrevista com alguém que tenha relevância na discussão do assunto;
- Proposta de uma ou duas resenhas de livros que tratem do tema.
- O Editorial também é responsabilidade dos proponentes.

**Recomendações para a submissão de artigos****Notas sobre a Política Editorial**

A Revista Ciência & Saúde Coletiva reafirma sua missão de **veicular artigos originais, que tragam novidade e proporcionem avanço no conhecimento da área de saúde coletiva**. Qualquer texto que caiba nesse escopo é e será sempre bem-vindo, dentro dos critérios descritos a seguir:

- (1) O artigo não deve tratar apenas de questões de interesse local ou situar-se somente no plano descritivo.
- (2) Na sua introdução, o autor precisa deixar claro o caráter inédito da contribuição que seu artigo traz. Também é altamente recomendado que, na carta ao editor, o autor explicita, de forma detalhada, porque seu artigo constitui uma novidade e em que ele contribui para o avanço do conhecimento.



- (3) As discussões dos dados devem apresentar uma análise que, ao mesmo tempo, valorize especificidade dos achados de pesquisa ou da revisão, e coloque esses achados em diálogo com a literatura nacional e internacional.
- (4) O artigo qualitativo precisa apresentar, de forma explícita, análises e interpretações ancoradas em alguma teoria ou reflexão teórica que promova diálogo das Ciências Sociais e Humanas com a Saúde Coletiva. Exige-se também que o texto valorize o conhecimento nacional e internacional.
- (5) Quanto aos artigos de cunho quantitativo, a revista prioriza os de base populacional e provenientes de amostragem aleatória. Não se encaixam na linha editorial: os que apresentam amostras de conveniência, pequenas ou apenas descritivas; ou análises sem fundamento teórico e discussões e interpretações superficiais.
- (6) As revisões não devem apenas sumarizar o atual estado da arte, mas precisam interpretar as evidências disponíveis e produzir uma síntese que contribua para o avanço do conhecimento. Assim, a nossa orientação é publicar somente revisões de alta relevância, abrangência, originalidade e consistência teórica e metodológica, que de fato tragam novos conhecimentos ao campo da Saúde Coletiva.

**Nota importante** - Dado o exponencial aumento da demanda à Revista (que em 2020 ultrapassou 4.000 originais), todos os artigos passam por uma triagem inicial, realizada pelos editores-chefes. Sua decisão sobre o aceite ou não é baseada nas prioridades citadas e no mérito do manuscrito quanto à originalidade, pertinência da análise estatística ou qualitativa, adequação dos métodos e riqueza interpretativa da discussão. Levando em conta tais critérios, apenas uma pequena proporção dos originais, atualmente, é encaminhada para revisores e recebe parecer detalhado.

A revista *C&SC* adota as “Normas para apresentação de artigos propostos para publicação em revistas médicas”, da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas, cuja versão para o português encontra-se publicada na *Rev Port Clin Geral* 1997; 14:159-174. O documento está disponível em vários sítios na World Wide Web, como por exemplo, [www.icmje.org](http://www.icmje.org) ou [www.apmcg.pt/document/71479/450062.pdf](http://www.apmcg.pt/document/71479/450062.pdf). Recomenda-se aos autores a sua leitura atenta.

### **Seções da publicação**

**Editorial:** de responsabilidade dos editores chefes ou dos editores convidados, deve ter no máximo 4.000 caracteres com espaço.

**Artigos Temáticos:** devem trazer resultados de pesquisas de natureza empírica, experimental, conceitual e de revisões sobre o assunto em pauta. Os textos de pesquisa não deverão ultrapassar os 40.000 caracteres.



**Artigos de Temas Livres:** devem ser de interesse para a saúde coletiva por livre apresentação dos autores através da página da revista. Devem ter as mesmas características dos artigos temáticos: máximo de 40.000 caracteres com espaço, resultarem de pesquisa e apresentarem análises e avaliações de tendências teórico-metodológicas e conceituais da área.

**Artigos de Revisão:** Devem ser textos baseados exclusivamente em fontes secundárias, submetidas a métodos de análises já teoricamente consagrados, temáticos ou de livre demanda, podendo alcançar até o máximo de 45.000 caracteres com espaço.

**Opinião:** texto que expresse posição qualificada de um ou vários autores ou entrevistas realizadas com especialistas no assunto em debate na revista; deve ter, no máximo, 20.000 caracteres com espaço.

**Resenhas:** análise crítica de livros relacionados ao campo temático da saúde coletiva, publicados nos últimos dois anos, cujo texto não deve ultrapassar 10.000 caracteres com espaço. O autor deve atribuir um título para a resenha no campo título resumido (*running head*) quando fizer a submissão. Os autores da resenha devem incluir no início do texto a referência completa do livro. As referências citadas ao longo do texto devem seguir as mesmas regras dos artigos. No momento da submissão da resenha os autores devem inserir em anexo no sistema uma reprodução, em alta definição da capa do livro em formato jpeg.

**Cartas:** com apreciações e sugestões a respeito do que é publicado em números anteriores da revista (máximo de 4.000 caracteres com espaço).

Observação: O limite máximo de caracteres leva em conta os espaços e inclui da palavra introdução e vai até a última referência bibliográfica.

O resumo/abstract e as ilustrações (figuras/ tabelas e quadros) são considerados à parte.

### **Apresentação de manuscritos**

1. Os originais podem ser escritos em português, espanhol, francês e inglês. Os textos em português e espanhol devem ter título, resumo e palavras-chave na língua original e em inglês. Os textos em francês e inglês devem ter título, resumo e palavras-chave na língua original e em português. Não serão aceitas notas de pé-de-página ou no final dos artigos.
2. Os textos têm de ser digitados em espaço duplo, na fonte Times New Roman, no corpo 12, margens de 2,5 cm, formato Word (de preferência na extensão .doc) e encaminhados apenas pelo endereço eletrônico (<http://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>) segundo as orientações do site.
3. Os artigos publicados serão de propriedade da revista *C&SC*, ficando proibida a reprodução total ou parcial em qualquer meio de divulgação, impressa ou eletrônica,



sem a prévia autorização dos editores-chefes da Revista. A publicação secundária deve indicar a fonte da publicação original.

4. Os artigos submetidos à C&SC não podem ser propostos simultaneamente para outros periódicos.

5. As questões éticas referentes às publicações de pesquisa com seres humanos são de inteira responsabilidade dos autores e devem estar em conformidade com os princípios contidos na Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1989, 1996 e 2000).

6. Os artigos devem ser encaminhados com as autorizações para reproduzir material publicado anteriormente, para usar ilustrações que possam identificar pessoas e para transferir direitos de autor e outros documentos.

7. Os conceitos e opiniões expressos nos artigos, bem como a exatidão e a procedência das citações são de exclusiva responsabilidade dos autores.

8. Os textos são em geral (mas não necessariamente) divididos em seções com os títulos Introdução, Métodos, Resultados e Discussão, às vezes, sendo necessária a inclusão de subtítulos em algumas seções. Os títulos e subtítulos das seções não devem estar organizados com numeração progressiva, mas com recursos gráficos (caixa alta, recuo na margem etc.).

9. O título deve ter 120 caracteres com espaço e o resumo/abstract, com no máximo 1.400 caracteres com espaço (incluindo a palavra resumo até a última palavra-chave), deve explicitar o objeto, os objetivos, a metodologia, a abordagem teórica e os resultados do estudo ou investigação. Logo abaixo do resumo os autores devem indicar até no máximo, cinco (5) palavras-chave. palavras-chave/keywords. Chamamos a atenção para a importância da clareza e objetividade na redação do resumo, que certamente contribuirá no interesse do leitor pelo artigo, e das palavras-chave, que auxiliarão a indexação múltipla do artigo.

As palavras-chave na língua original e em inglês devem constar obrigatoriamente no DeCS/MeSH.

(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/> e <http://decs.bvs.br/>).

10. Passa a ser obrigatória a inclusão do ID ORCID no momento da submissão do artigo. Para criar um ID ORCID acesse: <http://orcid.org/content/initiative10>. Na submissão dos artigos na plataforma da Revista, é obrigatório que apenas um autor tenha o registro no ORCID (Open Researcher and Contributor ID), mas quando o artigo for aprovado e para ser publicado no SciELO, todos os autores deverão ter o registro no ORCID. Portanto, aos autores que não o têm ainda, é recomendado que façam o registro e o validem no ScholarOne. Para se registrar no ORCID entre no site (<https://orcid.org/>) e para validar o ORCID no ScholarOne, acesse o site (<https://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>), e depois, na página de Log In, clique no botão Log In With ORCID id.

## **Autoria**



1. As pessoas designadas como autores devem ter participado na elaboração dos artigos de modo que possam assumir publicamente a responsabilidade pelo seu conteúdo. A qualificação como autor deve pressupor: a) a concepção e o delineamento ou a análise e interpretação dos dados, b) redação do artigo ou a sua revisão crítica, e c) aprovação da versão a ser publicada.
2. O limite de autores por artigo é de oito autores, se exceder esse limite, os demais terão seus nomes incluídos nos agradecimentos. Há artigos com mais autores em se tratando de grupos de pesquisa ou em casos excepcionais com autorização dos editores.
3. Em nenhum arquivo inserido, deverá constar identificação de autores do manuscrito.

### **Nomenclaturas**

1. Devem ser observadas rigidamente as regras de nomenclatura de saúde pública/saúde coletiva, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas. Devem ser evitadas abreviaturas no título e no resumo.
2. A designação completa à qual se refere uma abreviatura deve preceder a primeira ocorrência desta no texto, a menos que se trate de uma unidade de medida padrão.

### **Ilustrações e Escalas**

1. O material ilustrativo da revista *C&SC* compreende tabela (elementos demonstrativos como números, medidas, percentagens, etc.), quadro (elementos demonstrativos com informações textuais), gráficos (demonstração esquemática de um fato e suas variações), figura (demonstração esquemática de informações por meio de mapas, diagramas, fluxogramas, como também por meio de desenhos ou fotografias). Vale lembrar que a revista é impressa em apenas uma cor, o preto, e caso o material ilustrativo seja colorido, será convertido para tons de cinza.
2. O número de material ilustrativo deve ser de, **no máximo, cinco por artigo (com limite de até duas laudas cada)**, salvo exceções referentes a artigos de sistematização de áreas específicas do campo temático. Nesse caso os autores devem negociar com os editores-chefes.
3. Todo o material ilustrativo deve ser numerado consecutivamente em algarismos arábicos, com suas respectivas legendas e fontes, e a cada um deve ser atribuído um breve título. Todas as ilustrações devem ser citadas no texto.
4. Tabelas e quadros devem ser confeccionados no programa Word ou Excel e enviados com título e fonte. OBS: No link do IBGE (<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv23907.pdf>) estão as orientações para confeccionar as tabelas. Devem estar configurados em linhas e colunas, sem espaços extras, e sem recursos de “quebra de página”. Cada dado deve ser inserido em uma célula separada. Importante: tabelas e quadros devem apresentar informações



sucintas. As tabelas e quadros podem ter no máximo 15 cm de largura X 18 cm de altura e não devem ultrapassar duas páginas (no formato A4, com espaço simples e letra em tamanho 9).

5. Gráficos e figuras podem ser confeccionados no programa Excel, Word ou PPT. O autor deve enviar o arquivo no programa original, separado do texto, em formato editável (que permite o recurso “copiar e colar”) e também em pdf ou jpeg, TONS DE CINZA. Gráficos gerados em programas de imagem devem ser enviados em jpeg, TONS DE CINZA, resolução mínima de 200 dpi e tamanho máximo de 20cm de altura x 15 cm de largura. É importante que a imagem original esteja com boa qualidade, pois não adianta aumentar a resolução se o original estiver comprometido. Gráficos e figuras também devem ser enviados com título e fonte. As figuras e gráficos têm que estar no máximo em uma página (no formato A4, com 15 cm de largura x 20cm de altura, letra no tamanho 9).

6. Arquivos de figuras como mapas ou fotos devem ser salvos no (ou exportados para o) formato JPEG, TIF ou PDF. Em qualquer dos casos, deve-se gerar e salvar o material na maior resolução (300 ou mais DPI) e maior tamanho possíveis (dentro do limite de 21cm de altura x 15 cm de largura). Se houver texto no interior da figura, deve ser formatado em fonte Times New Roman, corpo 9. Fonte e legenda devem ser enviadas também em formato editável que permita o recurso “copiar/colar”. Esse tipo de figura também deve ser enviado com título e fonte.

7. Os autores que utilizam escalas em seus trabalhos devem informar explicitamente na carta de submissão de seus artigos, se elas são de domínio público ou se têm permissão para o uso.

### **Agradecimentos**

1. Quando existirem, devem ser colocados antes das referências bibliográficas.
2. Os autores são responsáveis pela obtenção de autorização escrita das pessoas nomeadas nos agradecimentos, dado que os leitores podem inferir que tais pessoas subscrevem os dados e as conclusões.
3. O agradecimento ao apoio técnico deve estar em parágrafo diferente dos outros tipos de contribuição.

### **Financiamento**

RC&SC atende Portaria Nº 206 do ano de 2018 do Ministério da Educação/Fundação Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior/Gabinete sobre obrigatoriedade de citação da CAPES para os trabalhos produzidos ou publicados, em qualquer mídia, que decorram de atividades financiadas, integral ou parcialmente, pela CAPES. Esses trabalhos científicos devem identificar a fonte de financiamento através da utilização do código 001 para todos os financiamentos recebidos.

### **Referências**



1. As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. No caso de as referências serem de mais de dois autores, no corpo do texto deve ser citado apenas o nome do primeiro autor seguido da expressão *et al.*

2. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos, conforme exemplos abaixo:

ex. 1: "Outro indicador analisado foi o de maturidade do PSF" <sup>11</sup> (p.38).

ex. 2: "Como alerta Maria Adélia de Souza <sup>4</sup>, a cidade..."

As referências citadas somente nos quadros e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto.

3. As referências citadas devem ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos *Requisitos uniformes para manuscritos apresentados a periódicos biomédicos* ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)).

4. Os nomes das revistas **devem** ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>)

5. O nome de pessoa, cidades e países devem ser citados na língua original da publicação.

Exemplos de como citar referências

### **Artigos em periódicos**

1. Artigo padrão (**incluir todos os autores sem utilizar a expressão *et al.***)

Pelegrini MLM, Castro JD, Drachler ML. Equidade na alocação de recursos para a saúde: a experiência no Rio Grande do Sul, Brasil. *Cien Saude Colet* 2005; 10(2):275-286.

Maximiano AA, Fernandes RO, Nunes FP, Assis MP, Matos RV, Barbosa CGS, Oliveira-Filho EC. Utilização de drogas veterinárias, agrotóxicos e afins em ambientes hídricos: demandas, regulamentação e considerações sobre riscos à saúde humana e ambiental. *Cien Saude Colet* 2005; 10(2):483-491.

2. Instituição como autor

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164(5):282-284.

3. Sem indicação de autoria

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84(2):15.

4. Número com suplemento

Duarte MFS. Maturação física: uma revisão de literatura, com especial atenção à criança brasileira. *Cad Saude Publica* 1993; 9(Supl.1):71-84.



5. Indicação do tipo de texto, se necessário

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996; 347(9011):1337.

**Livros e outras monografias**

6. Indivíduo como autor

Cecchetto FR. *Violência, cultura e poder*. Rio de Janeiro: FGV; 2004.

Minayo MCS. *O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde*. 8ª ed. São Paulo, Rio de Janeiro: Hucitec, Abrasco; 2004.

7. Organizador ou compilador como autor

Bosi MLM, Mercado FJ, organizadores. *Pesquisa qualitativa de serviços de saúde*. Petrópolis: Vozes; 2004.

8. Instituição como autor

Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA). *Controle de plantas aquáticas por meio de agrotóxicos e afins*. Brasília: DILIQ/IBAMA; 2001.

9. Capítulo de livro

Sarcinelli PN. A exposição de crianças e adolescentes a agrotóxicos. In: Peres F, Moreira JC, organizadores. *É veneno ou é remédio*. Agrotóxicos, saúde e ambiente. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2003. p. 43-58.

10. Resumo em Anais de congressos

Kimura J, Shibasaki H, organizadores. Recent advances in clinical neurophysiology. *Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology*; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

11. Trabalhos completos publicados em eventos científicos

Coates V, Correa MM. Características de 462 adolescentes grávidas em São Paulo. In: *Anais do V Congresso Brasileiro de adolescência*; 1993; Belo Horizonte. p. 581-582.

12. Dissertação e tese

Carvalho GCM. *O financiamento público federal do Sistema Único de Saúde 1988-2001* [tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública; 2002.

Gomes WA. *Adolescência, desenvolvimento puberal e sexualidade: nível de informação de adolescentes e professores das escolas municipais de Feira de Santana - BA*

[dissertação]. Feira de Santana (BA): Universidade Estadual de Feira de Santana; 2001.

### **Outros trabalhos publicados**

#### 13. Artigo de jornal

Novas técnicas de reprodução assistida possibilitam a maternidade após os 40 anos. *Jornal do Brasil*; 2004 Jan 31; p. 12

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col. 5).

#### 14. Material audiovisual

*HIV+/AIDS: the facts and the future* [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

#### 15. Documentos legais

Brasil. Lei nº 8.080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 1990; 19 set.

### **Material no prelo ou não publicado**

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

Cronemberg S, Santos DVV, Ramos LFF, Oliveira ACM, Maestrini HA, Calixto N. Trabeculectomia com mitomicina C em pacientes com glaucoma congênito refratário. *Arq Bras Oftalmol*. No prelo 2004.

### **Material eletrônico**

#### 16. Artigo em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[about 24 p.]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Lucena AR, Velasco e Cruz AA, Cavalcante R. Estudo epidemiológico do tracoma em comunidade da Chapada do Araripe – PE – Brasil. *Arq Bras Oftalmol* [periódico na Internet]. 2004 Mar-Abr [acessado 2004 Jul 12];67(2): [cerca de 4 p.]. Disponível em: <http://www.abonet.com.br/abo/672/197-200.pdf>

#### 17. Monografia em formato eletrônico



*CDI, clinical dermatology illustrated* [CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2<sup>a</sup> ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

18. Programa de computador

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program].  
Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

Os artigos serão avaliados através da Revisão de pares por no mínimo três consultores da área de conhecimento da pesquisa, de instituições de ensino e/ou pesquisa nacionais e estrangeiras, de comprovada produção científica. Após as devidas correções e possíveis sugestões, o artigo será aceito se tiver dois pareceres favoráveis e rejeitado quando dois pareceres forem desfavoráveis.

## ANEXO C - PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O MESTRADO

www.scielo.br/rbepid

Revista Brasileira de Epidemiologia

<https://doi.org/10.1590/1980-549720230024>

ORIGINAL ARTICLE



**Prevalence of allergic rhinitis symptoms and associated factors in six-year-old children in a municipality in southern Brazil**

**Prevalência de sintomas de rinite alérgica e fatores associados em crianças de seis anos em um município do sul do Brasil**

Manuela Silva e Silva<sup>I</sup> , Jefferson Traebert<sup>II</sup> , Daniel José da Silva Filho<sup>II</sup> , Eliane Traebert<sup>I,II</sup> 

<sup>I</sup>Universidade do Sul de Santa Catarina, Faculdade de Medicina – Palhoça (SC), Brazil.

<sup>II</sup>Universidade do Sul de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Palhoça (SC), Brazil.