

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

CÍNTIA MARIA RODRIGUES

OBESIDADE E COVID-19: AUMENTO DAS  
CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE ANG II AFETAM  
A GRAVIDADE DOS PACIENTES

RIBEIRÃO PRETO

2024

CÍNTIA MARIA RODRIGUES

OBESIDADE E COVID-19: AUMENTO DAS  
CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE ANG II AFETAM  
A GRAVIDADE DOS PACIENTES

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de  
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,  
para obtenção do título de Doutor em Ciências,  
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem  
Fundamental.

Linha de pesquisa: Fundamentação teórica,  
metodológica e tecnológica do processo de  
cuidar

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Evelin Capellari Cárnio

Coorientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Etel Rocha Vieira

RIBEIRÃO PRETO

2024

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

Rodrigues, Cíntia Maria  
Obesidade e COVID-19: Aumento das concentrações plasmáticas de Ang II afetam a gravidade dos pacientes. Ribeirão Preto, 2024. ppp 130 p.: il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP.  
Área de concentração: Enfermagem Fundamental.

Orientador: Evelin Capellari Cárnio

Coorientador: Etel Rocha Vieira

1. Obesidade. 2. COVID-19. 3. Angiotensina II. 4. SRAA. 5. Correlação.

RODRIGUES, Cíntia Maria  
OBESIDADE E COVID-19: AUMENTO DAS CONCENTRAÇÕES  
PLASMÁTICAS DE ANG II AFETAM A GRAVIDADE DOS PACIENTES

Tese apresentada à Escola de Enfermagem de  
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,  
para obtenção do título de Doutor em Ciências,  
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem  
Fundamental.

Aprovado em 10/01/2024

Presidente

Prof.(a) Dr.(a) Evelin Capellari Cárnio

Instituição: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (EERP/USP)

Comissão Julgadora

Prof.(a) Dr.(a) Mayra Gonçalves Meneguetti

Instituição: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (EERP/USP)

Prof.(a) Dr.(a) Glauce Crivelaro do Nascimento Marangoni

Instituição: Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FORP/USP)

Prof.(a) Dr.(a) Etel Rocha Vieira

Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (FAMED/UFVJM)

## DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho ao centro da minha vida, minha mãe, Maria José, meu padrasto (em memória) Lúcio Flávio, e minha avó (em memória), Maria Vieira, cujo empenho em me educar sempre vieram em primeiro lugar.*

*Nesta tese estão os resultados dos esforços de vocês, durante esses 29 anos de idade dedicados aos estudos.*

*Com amor e gratidão, Cíntia.*

## AGRADECIMENTOS

Início expressando meus agradecimentos, à Deus e à Nossa Senhora Aparecida. Até aqui o Senhor me sustentou. Me concedeu sabedoria, para escolher os melhores caminhos, coragem, para acreditar, força, para persistir e proteção, para me amparar.

A minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Evelin Cárnio, minha eterna gratidão pela oportunidade de ser sua orientanda. Me acolheu como filha científica, desde o primeiro encontro. Sua singularidade profissional e humanidade foram essenciais, durante esses 4 anos, entre conselhos e apoio nos concursos docentes realizados. Você é uma profissional ímpar, uma pessoa humana. Saiba que seus ensinamentos, fizeram uma enorme diferença na minha trajetória acadêmica e na conquista deste título.

A minha coorientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Etel Rocha, pela generosidade, pelos ensinamentos, confiança, por ser sempre tão prestativa, sobretudo nos momentos desafiadores da condução da tese, análises moleculares e análise estatística. Sou imensamente grata pelas oportunidades que você me proporcionou. Ser orientada por duas mulheres cientistas foi um privilégio para mim.

Ao Prof. Dr. Danilo Bretas, pela possibilidade de conduzir este trabalho com parceria junto ao seu laboratório diagnóstico. Meu extensivo agradecimento a Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), a Secretaria Municipal de Saúde de Diamantina, as instituições de saúde, e ao laboratório Oswaldo Cruz, na pessoa da profissional Roberta, viabilizando a condução da pesquisa.

Agradeço à minha mãe, Maria José, maior agência de fomento já existente. Obrigada pelo amor incondicional, por ser parceira, amiga, psicóloga nos momentos de dificuldade. Palavras não são suficientes para expressar a minha gratidão por tudo que fez. Ao meu padrasto Lúcio Flávio (saudades eternas), que partiu desse mundo precocemente. A primeira pessoa que viu em

mim potencial e se tornou o maior incentivador dos meus sonhos. E ao meu pai, José Maria (saudades eternas) pelo amor.

Agradeço aos meus avós, Orozino (em memória) e Maria Vieira (em memória), que mesmo sem compreender sobre o mundo científico, todos os dias me perguntava se eu estava feliz e se estava tudo dando certo. Agradeço também aos meus tios, meu padrinho e primos pela preocupação, atenção e orações.

Ao amor da minha vida, Izaldir Lopes, que ao longo dessa etapa também foi companheiro, psicológico, e auxiliou em todas as etapas para conquista deste título. Obrigada por ser calma para os meus momentos de turbulência. Estendo meus agradecimentos a toda sua família, que sempre me sustentaram em orações.

Aos meus amigos, em especial minha parceira de todos os momentos durante a coleta, Juliane Duarte, as amigas do laboratório de biologia do exercício (BIOEX) Karla Kolaes, Bruna Garcia, Marina Baêta, Vivian Gonzalez, pelos momentos de risadas, horas incessantes de coletas, choros compartilhados, saibam que vocês transformaram os momentos de dificuldade em força. Aos amigos do laboratório de fisiologia da inflamação sistêmica (LFIS), em especial destaque Hadder Batista e Thaís Costa, pelos momentos de apoio, incentivo e parceria, assim como ao Marcelo Batalhão, profissional que não mediu esforços para me auxiliar.

Sou imensamente grata aos pacientes, e seus familiares, por concordarem de participar da pesquisa. Graças a vocês este estudo foi possível.

A minha gratidão a Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (EERP), da Universidade de São Paulo (USP), excelência no ensino, conceito máximo, CAPES 7, que me possibilitou conquistar o tão sonhado título, de Doutora.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Programa PROEX- Código de Financiamento 88887.476117/2020-00. E para a CAPES, pelo aporte financeiro da CAPES. Ser bolsista durante esses 4 anos de doutorado, foi crucial para me manter na carreira acadêmica. Agradeço também ao Programa de Aperfeiçoamento do

Ensino (PAE), que além do valor da bolsa ser de suma importância para o aluno de pós-graduação, é uma excelente oportunidade de nos aperfeiçoar ao ensino superior, para além das pesquisas às quais realizamos.

Na oportunidade, deixo registrado meus agradecimentos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), na modalidade Auxílio à Pesquisa - Projeto Temático, vinculado a linha de pesquisa da orientadora.

O título de doutora tem uma importância significativa na minha vida, e na da minha família. Torno-me a primeira, da família Rodrigues, a obter diplomas de graduação no ensino superior, mestrado e doutorado. Somado a isso, obtive duas aprovações em concursos públicos para docência: como Professora Assistente na Universidade do Estado de Minas Gerais (UEMG), unidade Passos, e como Professora Adjunta na Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), campus Diamantina. Esses feitos notáveis, somente foram possíveis através da educação, a maior herança que minha família me proporcionou.

Obrigada, em latim significa "*obligare*", é cercar-se por todos os lados, unir forças, é desenvolver uma gratidão a quem nos ajuda. Ao concluir essa tese, me sinto muito grata por todo apoio que recebi. Meus sinceros agradecimentos a todos, que contribuíram ao longo dessa jornada.

## RESUMO

RODRIGUES, CÍNTIA MARIA. **OBESIDADE E COVID-19: AUMENTO DAS CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE ANG II AFETAM A GRAVIDADE DOS PACIENTES.** 2024. Tese (Doutorado). Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (EERP/USP), 2024.

A obesidade, condição crônica, contínua, multifatorial e que causa inflamação de baixo grau. Em condições de infecção, como a provocada pelo SARS-COV-2, a imunidade desse indivíduo, que já está afetada, é recrutada. Causando a condição de hiperinflamação e/ou tempestade de citocinas. O mecanismo por trás de tal gravidade ainda não apresenta consenso na literatura. Assim, a hipótese deste estudo é que os indivíduos com obesidade positivos para COVID-19, irão apresentar elevação nos marcadores bioquímicos, das citocinas pró-inflamatórias, redução da antiinflamatória e aumento nas concentrações de Angiotensina II. O objetivo do estudo foi determinar as características clínicas e laboratoriais, concentrações plasmáticas de citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF) e da Angiotensina II, em indivíduos infectados pela COVID-19, estratificados pelo Índice de Massa Corporal (IMC). Estudo de coorte transversal, no qual foram avaliados pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos e com diagnóstico molecular do tipo RT PCR, para infecção por SARS-COV-2. Pacientes com RT-PCR negativos, foram convidados a formar o grupo controle. O estudo ocorreu entre os anos pandêmicos de 2020 e 2022. A estratificação embasou no Índice de Massa Corporal (IMC), para compor aleatoriamente os grupos: Eutróficos, Sobrepeso e Obesos. Todas as análises estatísticas foram realizadas nos softwares SPSS (versão 22) e GraphPad Prism (versão 8.0), diferenças consideradas significativas quando  $p < 0,05$ . Os resultados do estudo encontraram que o perfil sociodemográfico de maior gravidade pela COVID-19, foi presente na população de pacientes de ambos os sexos, com idades médias de 45 anos, cor branca e preta, índices de massa corporal para obesidade, sem alterações dos parâmetros hemodinâmicos das pressões arteriais sistólicas e diastólicas e sedentários. Os principais sintomas apresentados foram tosse,

anosmia e dessaturação de oxigênio. No perfil laboratorial, alteração de leucócitos, linfócitos, neutrófilos e da razão preditora de gravidade N/L. Nas citocinas inflamatórias, houve aumento na expressão das IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF e redução da IL-10 anti-inflamatória, nos pacientes obesos SG, e ainda mais elevada nos SRAG. A expressão da concentração da Ang II foi estatisticamente significativa e alta nos pacientes com obesidade e Síndrome Gripal, e quase duas vezes mais alta nos com obesidade com SRAG. Concluímos que, a condição de obesidade e a infecção pela COVID-19 possuem relação positiva, associada a hiperinflamação e desequilíbrio do SRAA, com aumento do eixo clássico pró-inflamatório, ECA/AngII/AT1, em detrimento à via alternativa elevação das concentrações de Ang II, nos pacientes infectados pela COVID-19, associando-se à desfechos mais graves.

**Palavras-chave:** Obesidade; COVID-19; Angiotensina II; SRAA; Correlação.

## ABSTRACT

RODRIGUES, CÍNTIA MARIA. **OBESITY AND COVID-19: INCREASED PLASMA CONCENTRATIONS OF ANG II AFFECT THE SEVERITY OF PATIENTS.** 2024. Thesis (Doctorate). Ribeirão Preto School of Nursing, University of São Paulo (EERP/USP), 2024.

Obesity, a chronic, continuous, multifactorial condition that causes low-grade inflammation. In conditions of infection, such as that caused by SARS-COV-2, the individual's immunity, which is already affected, it is recruited. Causing the condition of hyperinflammation and/or cytokine storm. The mechanism behind this severity still lacks consensus in the literature. Therefore, the hypothesis of this study is that individuals with obesity positive for COVID-19 will present an increase in biochemical markers, pro inflammatory cytokines, a reduction in anti-inflammatory cytokines and an increase in Angiotensin II concentrations. The objective of the study was to determine the clinical and laboratory characteristics, plasma concentrations of cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF) and Angiotensin II, in individuals infected by COVID-19, stratified by Body Mass Index (BMI). Cross-sectional cohort study, in which patients of both sexes, over 18 years of age and with a molecular diagnosis of the RT PCR type, were evaluated for SARS-COV-2 infection. Patients with negative RT-PCR were invited to form the control group. The study took place between the pandemic years of 2020 and 2022. Stratification was based on the Body Mass Index (BMI), to randomly compose the groups: Eutrophic, Overweight and Obese. All statistical analyzes were performed using SPSS (version 22), GraphPad Prism (version 8.0) software, differences considered significant when  $p < 0.05$ . The results of the study found that the most serious sociodemographic profile caused by COVID-19 was present in the population of patients of both sexes, with an average age of 45 years, white and black, body mass indexes for obesity, without changes in hemodynamic parameters of systolic and diastolic blood pressure and sedentary status. The main symptoms presented were cough, anosmia and oxygen desaturation. In the laboratory profile, changes in leukocytes, lymphocytes, neutrophils and the N/L

severity predictor ratio. In inflammatory cytokines, there was an increase in the expression of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF and a reduction in anti-inflammatory IL-10 in obese GS patients, and an even higher level in SARS. The expression of Ang II concentration was statistically significant and high in patients with obesity and Flu Syndrome, and almost twice as high in those with obesity and SARS. We conclude that obesity and COVID-19 infection have a positive relationship, associated with hyperinflammation and RAAS imbalance, with an increase in the classic pro-inflammatory axis, ACE/AngII/AT1, to the detriment of the alternative pathway, increasing Ang II concentrations, in patients infected by COVID-19, associated with more serious outcomes.

**Keywords:** Obesity; COVID-19; Angiotensin II; SRAA; Correlation.

## RESUMEN

RODRIGUES, CÍNTIA MARIA. **OBESIDAD Y COVID-19: EL AUMENTO DE LAS CONCENTRACIONES EN PLASMA DE ANG II AFECTA LA SEVERIDAD DE LOS PACIENTES.** 2024. Tesis (Doctorado). Escuela de Enfermería de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo (EERP/USP), 2024.

Obesidad, una condición crónica, continua y multifactorial que causa inflamación de bajo grado. En condiciones de infección, como la provocada por el SARS-COV-2, se recluta la inmunidad del individuo, que ya está afectada. Provocando la condición de hiperinflamación y/o tormenta de citocinas. El mecanismo detrás de esta gravedad aún carece de consenso en la literatura. Por tanto, la hipótesis de este estudio es que los individuos con obesidad positivos a COVID-19 presentarán un aumento de marcadores bioquímicos, citocinas proinflamatorias, una reducción de citocinas anti-inflamatorias y un aumento de las concentraciones de Angiotensina II. El objetivo del estudio fue determinar las características clínicas y de laboratorio, concentraciones plasmáticas de citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF) y Angiotensina II, en individuos infectados por COVID-19, estratificados por Índice de Masa Corporal. (IMC). Estudio de cohorte transversal, en el que se evaluó para infección por SARS-COV-2 a pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años y con diagnóstico molecular del tipo RT PCR. Se invitó a formar el grupo control a pacientes con RT-PCR negativo, el estudio se desarrolló entre los años de pandemia de 2020 y 2022. La estratificación se basó en el Índice de Masa Corporal (IMC), para componer aleatoriamente los grupos: Eutróficos, Sobrepeso y Obesos. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS (versión 22), GraphPad Prism (versión 8.0), considerándose diferencias significativas cuando  $p < 0,05$ . Los resultados del estudio encontraron que el perfil sociodemográfico más grave causado por el COVID-19 estuvo presente en la población de pacientes de ambos sexos, con edad promedio de 45 años, blancos y negros, índices de masa corporal para obesidad, sin cambios hemodinámicos. parámetros de presión arterial sistólica y diastólica y estado sedentario. Los principales síntomas presentados fueron tos,

anosmia y desaturación de oxígeno. En el perfil de laboratorio se observan cambios en leucocitos, linfocitos, neutrófilos y el ratio predictor de gravedad N/L. En las citocinas inflamatorias, hubo un aumento en la expresión de IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF y una reducción de la IL-10 anti-inflamatoria en pacientes obesos con GS, y un nivel aún mayor en el SARS. La expresión de la concentración de Ang II fue estadísticamente significativa y alta en pacientes con obesidad y síndrome de gripe, y casi el doble en aquellos con obesidad y SARS. Concluimos que la obesidad y la infección por COVID-19 tienen una relación positiva, asociada a hiperinflamación y desequilibrio del SRAA, con un aumento del eje proinflamatorio clásico, ECA/AngII/AT1, en detrimento de la vía alternativa, aumentando las concentraciones de Ang II, en pacientes infectados por COVID-19, asociado con resultados más graves.

**Palabras clave:** Obesidad; COVID-19; Angiotensina II; SRAA; Correlación.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura molecular do SARS-COV-2 no organismo humano e interação com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), célula alvo....	25
Figura 2 - Esquema explicativo sobre a hipótese do estudo.....	31
Figura 3 - Fisiopatologia do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). .....	33
Figura 4 - Mecanismo de ação da COVID-19 e desregulação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.....	36
Figura 5 - Estratificação sobre o Índice de Massa Corporal (IMC).....	43
Figura 6 - Delineamento experimental do estudo.....	46
Figura 7 - Saturação de Oxigênio comparada por Índice de Massa Corporal (IMC). ....	56
Figura 8 - Parâmetros Cardiovasculares. A) Pressão Arterial Sistólica; B) Diastólica; C) Frequência cardíaca, comparada por IMC.....	57
Figura 9 - Características laboratoriais por IMC. A) Hemoglobina; B) Hematócrito; C) Leucócitos; D) Linfócitos; E) Neutrófilos; F) Razão Neutrófilos/Linfócitos. ....	58
Figura 10 - Concentração de Interleucina 1 $\beta$ . <b>A)</b> IL-1 $\beta$ estratificado por IMC, entre controles e casos leves, com síndrome gripal; <b>B)</b> IL-1 $\beta$ estratificado por IMC, entre controles e casos graves, com síndrome respiratória aguda grave; <b>C)</b> Comparação IL-1 $\beta$ entre síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave. ....	68
Figura 11 - Concentração de Interleucina 6. A) IL-6 estratificado por IMC, entre controles e casos leves, com síndrome gripal; B) IL-6 estratificado por IMC, entre controles e casos graves, com síndrome respiratória aguda grave; C) Comparação IL-6 entre síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave. ....	69
Figura 12 - Concentração de Fator de Necrose Tumoral (TNF). A) TNF estratificado por IMC, entre controles e casos leves, com síndrome gripal; B) TNF estratificado por IMC, entre controles e casos graves, com síndrome respiratória aguda grave; C) Comparação TNF entre síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave.....	71
Figura 13 - Concentração de Interleucina 10. <b>A)</b> IL-10 estratificado por IMC, entre controles e casos leves, com síndrome gripal; <b>B)</b> IL-10 estratificado por IMC, entre controles e casos graves, com síndrome respiratória aguda grave; <b>C)</b> Comparação IL-10 entre síndrome gripal e síndrome respiratória aguda	

grave; **D)** Correlação de Pearson entre os níveis de TNF e IL-10 nos pacientes com síndrome gripal; **E)** Correlação de Pearson entre os níveis de TNF e IL-10 nos pacientes com síndrome respiratória aguda grave. .... 73

Figura 14 - Dosagem plasmática de Angiotensina II. A) Indivíduos eutróficos e obesos com SG, comparados aos respectivos; B) Indivíduos eutróficos e obesos com SRAG, comparados aos respectivos; C) Correlação entre o IMC e concentração de Ang II. .... 76

Figura 15 - Dosagem plasmática de Angiotensina II. F) Indivíduos eutróficos controle comparados com com síndrome gripal (SG); G) Indivíduos obesos controles comparados com síndrome gripal; H) Indivíduos eutróficos controle comparados com com síndrome respiratória aguda grave (SRAG); I) Indivíduos obesos controles comparados com síndrome gripal. .... 99

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização do perfil demográfico e clínico da população amostral de acordo com índice de massa corporal (IMC). .....	53
Tabela 2 - Parâmetros demográficos, sintomatológicos, comorbidades, atividade física e desfechos dos indivíduos de acordo com a gravidade da doença e massa corporal. ....	60
Tabela 3 - Características, variáveis bioquímicas basais e gasometria de acordo com a gravidade nos pacientes com COVID-19.....	64
Tabela 4 - Citocinas plasmáticas como biomarcadores nos indivíduos com síndrome gripal (SG) da COVID-19.....	97
Tabela 5 - Citocinas plasmáticas como biomarcadores nos indivíduos com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) da COVID-19.....	98

## LISTA DE SIGLAS

ABCD: Doença Crônica Baseada na Adiposidade

AGT: Angiotensinogênio

ALAMANDINA: Peptídeo semelhante a Angiotensina (1-7)

Ang II: Angiotensina II

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AT1: Receptor de Angiotensina Tipo 1

AT2: Receptor de Angiotensina Tipo 2

BETA: Variante Beta

BICARBONATO: ( $\text{HCO}_3$ )

BPM: Batimentos por Minuto

CO<sub>2</sub>: Gás Carbônico

CONAMA: Conselho Nacional do Meio Ambiente

CORONAVÍRUS: Coronavírus

COVID-19: Doença do Coronavírus 2019

CTI: Centro de Terapia Intensiva

DCNT: Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DIA: Diabetes Mellitus

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

DP: Desvio Padrão

ECA: Enzima Conversora de Angiotensina

ECA2: Enzima Conversora de Angiotensina 2

ELISA: Ensaio Imunoenzimático

EERP/USP: Escola de Enfermagem Fundamental de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo

ESF: Estratégias de Saúde da Família

EU: Eutrófico (grupo de indivíduos com peso considerado normal)

EU+: Grupo de indivíduos eutróficos com diagnóstico positivo para COVID-19

EU-: Grupo de controle de indivíduos eutróficos com diagnóstico negativo para COVID-19

GPCR: Receptor Acoplado à Proteína G

HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IFN A/B: Interferon Alfa/Beta

IL-1 $\beta$ : Interleucina-1 $\beta$

IL-6: Interleucina-6

IMC: Índice de Massa Corporal

LEAC: Laboratório Escola de Análises Clínicas

MASR: Receptor Mas

MRGD: Receptor MRGD

MS: Ministério da Saúde

N/L: Razão Neutrófilo/Linfócito

OB: Obesidade (grupo de indivíduos com obesidade)

OB+: Grupo de indivíduos com obesidade com diagnóstico positivo para COVID-19

OB-: Grupo de controle de indivíduos com obesidade com diagnóstico negativo para COVID-19

O2: Oxigênio

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde

PAS: Pressão Arterial Sistólica

PAD: Pressão Arterial Diastólica

P1(GAMA): Variante Gama

P2 (ZETA): Variante Zeta

PBMC: Células Mononucleares do Sangue Periférico

PCR: Proteína C Reativa

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

RT-PCR: Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa

SARS-CoV-2: Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2

SG: Síndrome Gripal

SOB+ Grupo de indivíduos com sobrepeso com diagnóstico positivo para COVID-19

SOB-: Grupo de controle de indivíduos com sobrepeso com diagnóstico negativo para COVID-19

SPO2: Saturação de Oxigênio

SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave

SRAA: Sistema Renina Angiotensina-Aldosterona

TAB: Tecido Adiposo Branco

TAM: Tecido Adiposo Marrom

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TNF- $\alpha$ : Fator de Necrose Tumoral alfa

RT-PCR: Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa

UEMD: Unidade de Emergência Macro Diamantina

UFVJM: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

VO2: Consumo de Oxigênio

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	23
2	REVISÃO DA LITERATURA.....	32
	2.1 Doença de Coronavírus e Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA).....	32
	2.2. Associação entre a COVID-19 e a Obesidade.....	36
3	OBJETIVOS.....	40
	3.1 Objetivo Geral.....	40
	3.2 Objetivos Específicos.....	40
4	METODOLOGIA.....	41
	4.1 Local do Estudo.....	41
	4.2 Delineamento do Estudo.....	41
	4.3 Participantes do Estudo.....	41
	4.4 Coleta de dados.....	43
	4.5 Biossegurança.....	46
	4.6 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	47
	4.7 Ensaio de PCR de transcrição reversa em tempo real.....	47
	4.8 Definição do estado clínico.....	48
	4.9 Ensaio Imunoenzimático do Plasma.....	48
	4.10 Determinação dos componentes da via da do SRAA.....	49
	4.11 Análise Estatística.....	49
	4.12 Aspectos Éticos.....	50
5	RESULTADOS.....	51
	5.1 Caracterização demográfica e variáveis clínicas por composição corporal através do Índice de Massa Corporal (IMC).....	51
	5.2 Variáveis associadas à gravidade nos pacientes COVID-19.....	63
	5.3 Citocinas: Biomarcadores de inflamação e gravidade nos indivíduos obesos com COVID-19.....	67

5.3.1	IL – 1 $\beta$ .....	67
5.3.2	IL – 6.....	68
5.3.3	TNF.....	70
5.3.4	IL – 10.....	71
5.4	Ang II: Aumento da concentração plasmática e relação positiva obesidade e COVID-19 .....	74
6.	DISCUSSÃO .....	77
7.	CONCLUSÃO.....	85
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	87
	APÊNDICE I: Tabela de citocinas plasmáticas dos grupos SG e SRAG .....	97
	APÊNDICE II: Gráficos de dosagens individuais por teste T de Student das concentrações de Ang II nos grupos SG e SRAG.....	99
	APÊNDICE III: Capítulo de livro publicado com ISBN.....	100
	APÊNDICE IV: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	103
	APÊNDICE V: Questionário Estruturado aplicado junto aos pacientes, por meio de entrevista telefônica. ....	106
	ANEXO I: Folha de rosto Plataforma Brasil.....	118
	ANEXO II: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) EERP/USP ..	119
	ANEXO III: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) instituição Coparticipante UFVJM .....	123
	ANEXO IV: Relatório parcial Plataforma Brasil aprovado EERP/USP .....	129

## 1 INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, na província de Wuhan, na China, foi identificado um novo vírus em um grupo de pacientes, que foi classificado poucas semanas após, como um vírus respiratório de etiologia incerta (FRAGA-SILVA et al., 2021). Sua rápida transmissibilidade entre humanos fez com que a situação logo se agravasse, entrando em estado emergência de saúde pública internacional (ZHAO et al., 2021). O aumento exponencial de pessoas acometidas por quadros de uma pneumonia aguda, cujos sintomas assemelhavam-se, fez com que, em março de 2020, a doença fosse elevada ao nível de pandemia, pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (HUANG et al., 2020; KHAN et al., 2020b).

Tão logo iniciou as medidas de enfrentamento, por meio do sequenciamento genômico, descobriu-se uma nova forma de coronavírus zoonótico (CoV). Nomeados de vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), causador da Doença do Coronavírus 2019 (COVID-19) (KHAN et al., 2020a). Os CoVs são uma classe de vírus que abrigam os maiores genomas de RNA viral com potencial de infectar mamíferos (ARAF et al, 2022; LUCAS et al., 2022). A primeira parte estrutural é responsável por codificar e replicar as proteínas, enquanto o terço restante, é transcrito em RNA's subgenômicos (sg RNAs), os quais agrupam a proteína spike (S), o nucleocapsídeo (N), membrana (M) e envelope (E) (ARAF et al, 2022; FINKEL, et al. 2020; ZHAO et al, 2021).

No Brasil, o primeiro caso confirmado do SARS-COV-2 foi anunciado em 26 de fevereiro de 2020, época que ainda não estava declarada pandemia. No entanto, diante do alarme mundial, o país iniciou os protocolos de enfrentamento, junto ao restante do mundo (BRASIL, 2021a). Poucos dias após declaração da pandemia pela OMS, o primeiro óbito decorrente da doença no Brasil, aconteceu, precisamente em 17 de março de 2020, no estado de São Paulo (BRASIL, 2020).

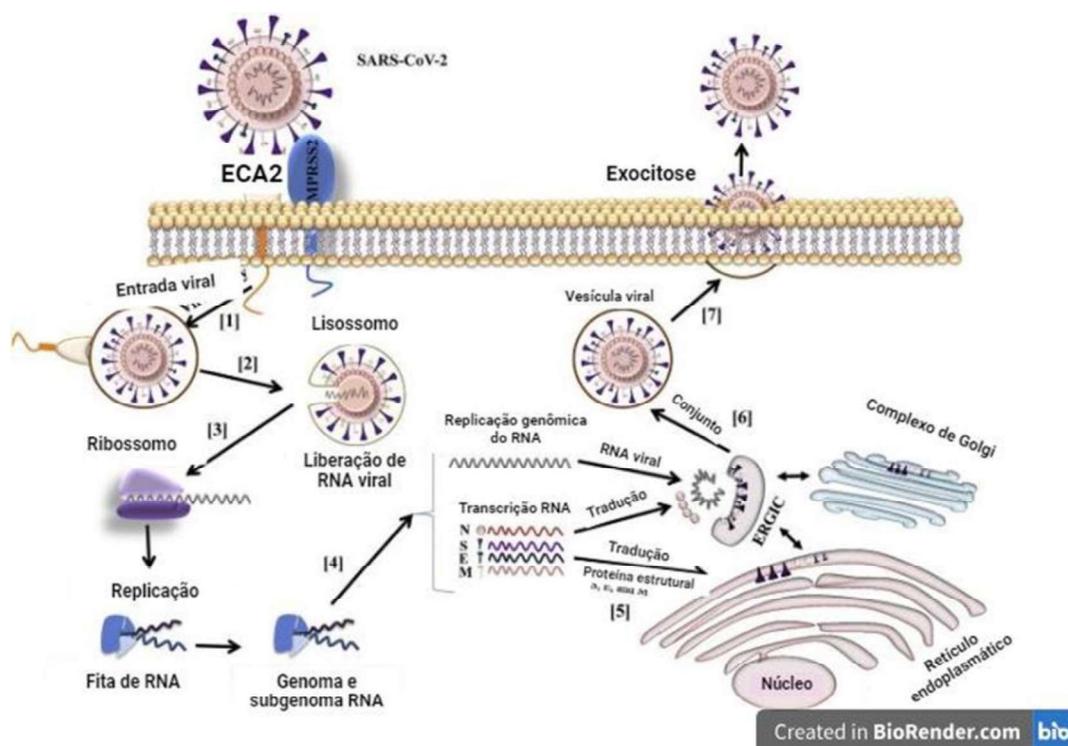
O surgimento da pandemia ocorreu, justamente em decorrência de esse ser um vírus novo circulante entre humanos, os quais não possuíam imunidade inata prévia e/ou adquirida, fazendo com que o número de casos aumentasse em escala exponencial (BEDFORD et al., 2020; GARCIA; DUARTE, 2020). Em se tratando do assunto, uma breve compreensão da fisiopatologia do vírus, faz-se necessária, para entender sobre essa crise de saúde.

Há sete sub variações dos coronavírus com potencial de infectar seres humanos, existentes no mundo, sendo eles HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV e SARS-Cov-2 (WU et al., 2020). De acordo com o *International Committee on Taxonomy of Viruses*, o SARS-CoV-2 pertence ao reino *Riboviria*, da ordem *Nidovirales*, família *Coronaviridae*, cujo gênero é o *betacoronavirus* (KIM et al., 2020; WU et al., 2020).

Denominado SARS-CoV-2, devido sua elevada homologia com o vírus causador do surto de SARS-COV em 2003 (BENVENUTO et al., 2020). Trata-se de um retrovírus com ácido ribonucleico (RNA) de fita simples e polaridade positiva (RNA+), envelopado, com bicamada lipídica, constituído de proteínas estruturais, não estruturais e acessórias, e devido à direção da fita no sentido 5'3', favorece seu potencial replicativo no organismo humano (UZUNIAN MÉDICO, 2020). Foram identificadas aproximadamente 29 diferentes proteínas virais, dentre elas, a proteína E de envelope, a proteína N do nucleocapsídeo viral, regulando o processo de replicação e a proteína S (*Spike*), glicoproteína que se liga fortemente aos receptores humanos da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) (CHOUDHURY; MUKHERJEE, 2020; SAGHAZADEH; REZAEI, 2020; UZUNIAN MÉDICO, 2020; ZHANG et al., 2020b).

A proteína *spike* (S), é a principal responsável por facilitar a entrada do coronavírus no corpo humano. Constituída de duas subunidades, sendo elas a subunidade de ligação ao receptor (S1) e a subunidade de fusão de membranas (S2) (LAMERS; HAAGMANS, 2022; HOFFMANN et al, 2020). A S1 se liga à Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e, posteriormente, a subunidade S2 é clivada pela Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2) (LAMERS; HAAGMANS, 2022; HOFFMANN et al, 2020). Mecanismo semelhante ao método chave-fechadura, onde a proteína S, especificamente S2, é ativada e interpõem a fusão da bicamada lipídica viral à membrana da célula hospedeira, acarretando a liberação do material genético do vírus no citoplasma da célula-alvo, com consequentes manifestações e sintomas característicos para COVID-19 (AKSOY; KARADAG; WOLLINA, 2020; LAMERS; HAAGMANS, 2022; PASQUARELLI-DO-NASCIMENTO et al., 2020; ZHOU et al., 2020), figura 1.

Figura 1 - Estrutura molecular do SARS-COV-2 no organismo humano e interação com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), célula alvo.



Fonte: Adaptado de GUL; KIM; ALFADDA (2021). Obtido por BioRender.com (2023).

Ademais, durante este período surgiram as variantes (mutações) no coronavírus, mostraram algumas formas com potencial de maior infectividade e adoecimento na população. As principais linhagens de variantes dominantes no Brasil, no período de janeiro a outubro de 2020, de acordo com a Rede Genômica Fiocruz (Figura 1), foram B.1.1.28 e B.1.1.33. Entre outubro de 2020 a maio de 2021, destaca-se a circulação de duas variantes de origem nacional, P.1(Gama) e P.2 (Zeta), originadas da linhagem B.1.1.28. Ambas possuíam alta transmissibilidade, com baixa sintomatologia e gravidade. Em adição a essas, foram sequenciadas durante o ano de 2021, outras variantes, classificadas pela OMS como Alfa, Beta, Delta e Ômicron (MICHELON, 2021). Sendo a variante Delta de maior afinidade para ligação com a ECA2, responsável por alta transmissibilidade, sintomatologia e gravidade nos quadros de saúde (JIANG et al., 2023).

É bem consolidado na literatura o papel do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), e seus receptores na modulação de muitas funções no corpo (PASSAGLIA, et al., 2021), tais como sistema respiratório, pulmões, coração, vasos, intestinos, rins, testículos, cérebro e no tecido adiposo branco

(TAB). Participando dos diversos sistemas citados, sobretudo o cardiovascular e imunológico, por meio das vias clássica e não clássica (chamada também de alternativa e/ou contra regulatória), promove interação entre as vias sistêmicas e locais, com o ambiente externo, o que configura no equilíbrio hidroeletrólítico (HENRY; VIKSE, 2020).

A dinâmica desse sistema é iniciada pelo angiotensinogênio, precursor dos peptídeos da angiotensina (Ang). Hidrolisado pela renina, gerando o peptídeo angiotensina I (Ang I). A enzima conversora de angiotensina (ECA), enzima sintetizada em diversas células do corpo, em especial pulmonares e renais, age hidrolisando a Ang I, transformando-a na sua forma ativa, a Ang II (SANTOS et al., 2018). Ang II, atua como mediadora biologicamente ativa dos efeitos do SRAA, cujas funções são controladas por dois receptores endoteliais acoplados à proteína G (GPCR), receptor AT1 e receptor AT2 (FORRESTER et al., 2018).

Nesse sentido, quando os estímulos tendem para a atuação da ECA, aumenta-se a produção de Ang II e a ativação de seus respectivos receptores para AT1 e AT2, estimulando ações como proliferação celular, inflamação, fibrose e trombose, reabsorção tubular renal de sal e induz a síntese de aldosterona, o que pode ser prejudicial (FORRESTER et al., 2018; GUL et al., 2012).

Em contrapartida, quando tais estímulos geram uma tendência para atuação da ECA2, a via alternativa entra em ação, se opondo à clássica. Na qual ECA2 converte a Ang II em Angiotensina (1-7) (Ang 1-7), bem como, a ativação de seus receptores MAS (MAS) e receptor acoplado à proteína G relacionado ao Mas - Tipo D (MRGD), exercendo sobre a via efeitos anti-inflamatórios, antifibróticos e antitrombóticos (GUL; KIM; ALFADDA, 2021).

Por isso, o SRAA é rigidamente regulado com ciclos de *feedback* negativos. Há algumas situações que podem regulá-lo positivamente, devido a presença de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), tais como a hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), síndrome metabólica, dislipidemia, obesidade, idade acima de 70 anos (único fator não modificável) (RUAN et al., 2020).

Fatores de risco modificáveis que estão intimamente associados ao agravamento clínico dos pacientes com a COVID-19, se manifestando por alterações hemodinâmicas, respiratórias, nas cascatas de coagulação, aumento das citocinas inflamatórias, proliferação celular, apoptose e estresse oxidativo (GUL; KIM; ALFADDA, 2021).

Tal processo inflamatório, apresenta também associação com maiores taxas de mortalidade, durante e após infecção pelo SARS-CoV-2, evidenciadas por marcadores inflamatórios elevados, Interleucina - 1 $\beta$  (IL- 1 $\beta$ ), Interleucina - 6 (IL-6), alteração dos exames laboratoriais, linfócitos, neutrófilos, proteína C-reativa (PCR) e/ou dímero-D, que podem atuar como preditores prognósticos no manejo clínico (VADUGANATHAN et al., 2020).

Uma vez instalados no organismo, os coronavírus provocam adoecimento. Manifestam-se inicialmente, por meio de disfunções no sistema respiratório (OPAS; OMS, 2021). Isso ocorre devido ao seu tropismo pela via pulmonar, no qual o vírus impede a captação do oxigênio, provocando no paciente quadros de dispneia, dano alveolar, fibrose tecidual e inflamação sistêmica, com potencial para evoluir para uma pneumonia agressiva, de evolução rápida (LAMONTAGNE et al., 2021).

É importante destacar que, indivíduos infectados pelo coronavírus, podem apresentar sintomas ou não, nesse caso pessoas que transmitem o vírus, mas são assintomáticas (LAMONTAGNE et al., 2021; OPAS; OMS, 2021).

Os sintomáticos podem ter manifestações classificadas como leves e/ou moderadas, tais como presença de pneumonia leve, febre (83–99%), tosse (59–82%), fadiga (44–70%), anorexia (40–84%), dispneia com SpO<sub>2</sub>  $\geq$  90% (31–40%), mialgias (11–35%) (LAMONTAGNE et al., 2021; OPAS; OMS, 2021; BRASIL, 2021). Outros sintomas inespecíficos, dor de garganta (odinofagia), congestão nasal, cefaleia, diarreia, náusea e vômito, perda do olfato (anosmia), perda do paladar (ageusia), também têm sido relatados. Sintomatologia classificada como Síndrome Gripal (SG) (LAMONTAGNE et al., 2021; OPAS; OMS, 2021).

Enquanto os pacientes com a COVID-19 grave apresentavam os mesmos sinais citados acima, pneumonia com agravante da frequência respiratória

considerada taquipneia com incursões respiratórias  $\geq 30$  por minuto (irpm), dispneia grave e/ou  $SpO_2 \leq 90\%$  em ar ambiente, necessitando de oxigenoterapia (LAMONTAGNE et al., 2021; OPAS; OMS, 2021).

Comumente, esses indivíduos graves evoluem, em cerca de uma semana, para a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), e/ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Último estágio crítico da doença, caracterizado por insuficiência respiratória grave com necessidade de ventilação mecânica invasiva, alterações hemodinâmicas, principalmente cardíacas, renais, neurológicas, do equilíbrio ácido-base e da função de coagulação (DE PAIVA et al., 2021; LAMONTAGNE et al., 2021; OPAS; OMS, 2021; XIONG; LIANG; WEI, 2020; ZHONG; DONG, 2020; ZHOU et al., 2020).

Essa gravidade descrita tem seu mecanismo explicado por alguns estudos. Um estudo realizado em modelos animais infectados pelo SARS, sugeriu que devido a ligação viral a enzima ECA2, houve aumento da Ang II, provocando lesões pulmonares graves nos animais (LENNOL et al., 2022). Outro estudo realizado logo no início da pandemia, com 12 pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, relataram níveis plasmáticos de Ang II mais altos em comparação com os controles, e isso explicaria maior gravidade dos pacientes (HENRY et al., 2020).

Sintomatologias que são exacerbadas se esse indivíduo é uma pessoa com obesidade (BRASIL, 2021b; DE PAIVA et al., 2021; GORDON-LARSEN; HEYMSFIELD, 2018; SHERIDAN et al., 2012). Nessa perspectiva, pesquisadores de todo mundo se questionaram sobre associação de pacientes obesos infectados pela COVID-19 e o agravamento do quadro destes, correlacionado a uma maior quantidade plasmática de Ang II (AKSOY; KARADAG; WOLLINA, 2020; HENRY et al., 2020; VARGAS; VARELA MILLÁN; FAJARDO BONILLA, 2022).

A obesidade é uma condição complexa, com sérias dimensões sociais e psicológicas, afetando todas as idades e grupos socioeconômicos, decorrente da interação entre indivíduo e seu ambiente (BLUHER, 2019). Nos últimos anos, foi descrita como epidemia global ou “globesidade” (OMS, 2021), termo usado

pela primeira vez em 1998, no documento da conferência de Genebra, entendendo-a como uma epidemia, e desde então, o termo tem sido amplamente utilizado (CABALLERO, 2019; OMS, 1998).

A obesidade é definida como acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode prejudicar a saúde. Avaliados através do índice de massa corporal (IMC), medida comumente usada, no qual é feito um cálculo matemático, sobre o peso de uma pessoa em quilogramas dividido pelo quadrado de sua altura em metros ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Ao classificarmos a composição corporal baseada no IMC, podemos entender o indivíduo como pessoa eutrófica, com sobrepeso e/ou com obesidade (STEFAN; BIRKENFELD; SCHULZE, 2021).

O indivíduo para ser considerado eutrófico, terá seu IMC entre as variáveis  $\geq 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$  a  $24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ , sendo considerado com massa corporal adequada. O sobrepeso, é entendido por discreto aumento da massa corporal do indivíduo, cujos valores de estratificação estão entre 25 a  $29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ . Enquanto a condição de obesidade, é entendida como acúmulo excessivo de massa corporal, acima do consumo energético ideal para uma pessoa, cujos valores estão acima de  $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ . A obesidade ainda poderá ser estratificada em graus I, II e III (STEFAN; BIRKENFELD; SCHULZE, 2021).

Fatores individuais, como antecedentes genéticos ou o eixo intestino-cérebro-hormônio, influenciam a suscetibilidade à obesidade, que pode ser estimulado pelo ambiente obesogênico, a exemplo a cultura alimentar de *fast food*, mobilidade urbana por transporte em automóveis, com conseqüente redução do caminhar, e principalmente, pelo excesso de tecnologias, que favorece o sedentarismo (OMS, 2023).

A epidemiologia da obesidade, mostrava no ano de 1995, que haviam cerca de 200 milhões de adultos obesos em todo o mundo. A partir de 2000, o número de adultos obesos aumentou para mais de 300 milhões. E, de acordo com a OMS, no ano de 2023, mais de um bilhão de adultos estavam na estratificação considerada de obesos. Ao contrário da sabedoria convencional, a epidemia de obesidade não se restringe às sociedades desenvolvidas, é um

problema de saúde pública que afeta a todos sem distinção (CABALLERO, 2019; STEFAN; BIRKENFELD; SCHULZE, 2021; WHO, 1998).

A pandemia da obesidade, como é atualmente denominada (MISHRA; KASS, 2021; PEĆIN; REINER, 2021), reitera a preocupação com o tema, afirmando que ser obeso aumenta o risco para diversas doenças, sobretudo as cardíacas, neurológicas, endócrinas, psíquicas e para a infecção por SARS-COV-2. Possui várias formas de diagnosticar dentre elas, a mais comum, pelo cálculo do índice de massa corporal (IMC). Medida com melhor custo/efetividade para avaliar a composição corporal de gordura, com parâmetros instituídos pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000; OMS, 2022).

Pesquisas indicaram que, a população de pessoas obesas apresenta maiores chances de desenvolver as formas graves da COVID-19, atrelada possivelmente a uma carga viral mais alta e prolongada (AURIEMMA et al., 2021; KHAODHIAR; MCCOWEN; BLACKBURN, 1999). Um estudo afirma ainda que, do total de 774 pacientes infectados pela doença, 21% dos que evoluíram com piores prognósticos eram adultos com sobrepeso e obesos (SINGH; GUPTA; GHOSH; MISRA, 2020). Na França, do total de 124 internados em unidade terapia intensiva (UTI), 28,2% desses quadros graves eram obesos (EMAMI; JAVANMARDI; PIRBONYEH; AKBARI, 2020; LI et al., 2020). A Espanha ilustrou num estudo com 48 pacientes graves, uma taxa de morbidade de 48% nos pacientes com excesso de peso, ao passo que a Itália evidenciou que 7,2% da sua população que foi a óbito pela COVID-19, era composta de indivíduos com obesidade (GUO et al., 2020).

Nos Estados Unidos da América (EUA), pesquisas realizadas em pacientes jovens com sobrepeso e/ou obesidade, mostraram que eles possuíam 2 vezes mais chances desenvolver a forma grave/crítica da COVID-19 (ONG et al., 2020; SILVERIO et al., 2021).

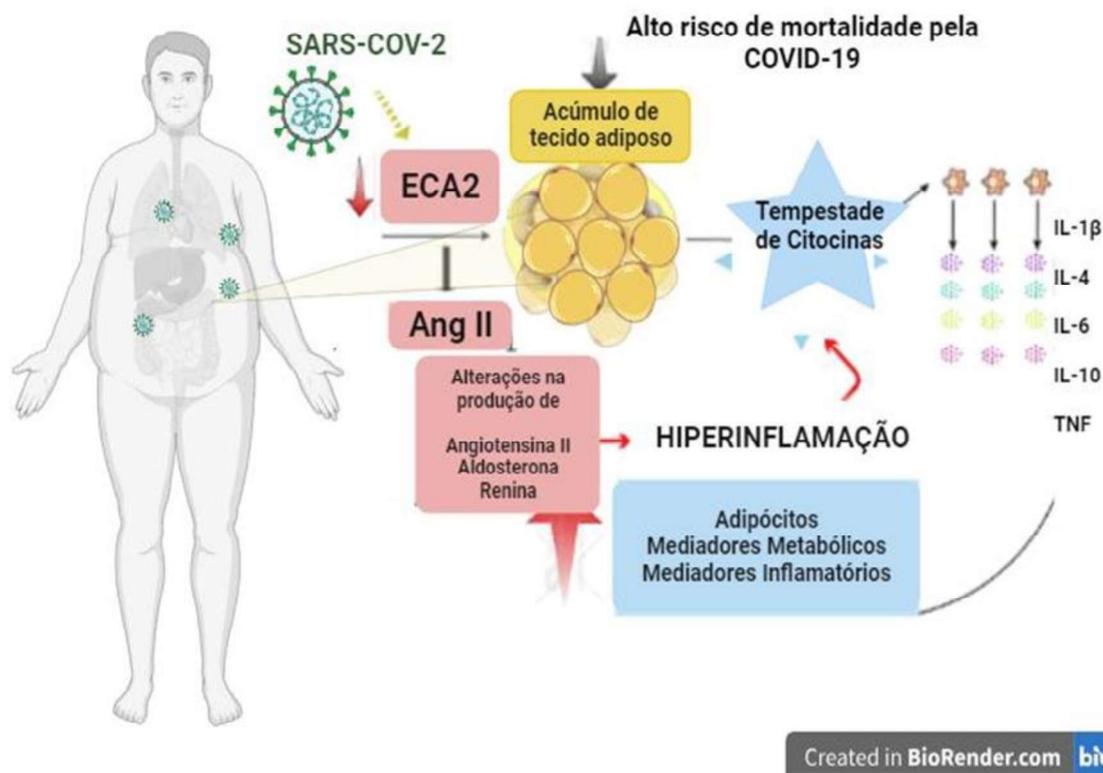
No Brasil, SALES-PERES e colaboradores (2020) mostraram que, pacientes com obesidade, apresentaram alto risco para manifestações graves da COVID-19, com necessidade de cuidados intensivos e ventilação mecânica invasiva, independente de idade e sexo. Em estudo recente, PAIVA e colaboradores (2021) enfatizaram ainda que pacientes obesos das regiões mais

vulneráveis do Brasil, manifestaram sintomatologia grave e maiores taxas de óbito por SDRA (DE PAIVA et al., 2021; SALES-PERES et al., 2020). SATTAR; MCINNES; MCMURRAY (2020) acrescentam que a condição da obesidade, é um fator de risco para COVID-19 mais grave, devido ao desequilíbrio imuno-inflamatório que causa no organismo.

Essa condição de hiperinflamação pode contribuir com elevação da Ang II e de outras proteínas da via clássica, na circulação, sem oposição a via alternativa Ang (1-7)/MAS/MRGD (MOREIRA, 2023 [Dissertação]; MAGALHÃES et al., 2020; PUCCI et al., 2021). O mecanismo por trás da interação do estado nutricional e a gravidade da COVID-19 será melhor descrito na revisão da literatura (BEDFORD et al., 2020; SILVERIO et al., 2021).

Para tanto, a hipótese deste estudo é que os indivíduos com obesidade positivos para COVID-19, apresentam elevação nos marcadores bioquímicos, nas citocinas pró-inflamatórias, redução da anti-inflamatória e aumento nas concentrações de Angiotensina II, e esse é o mecanismo explicativo por trás dos quadros graves da doença. Figura 2.

Figura 2 - Esquema explicativo sobre a hipótese do estudo.



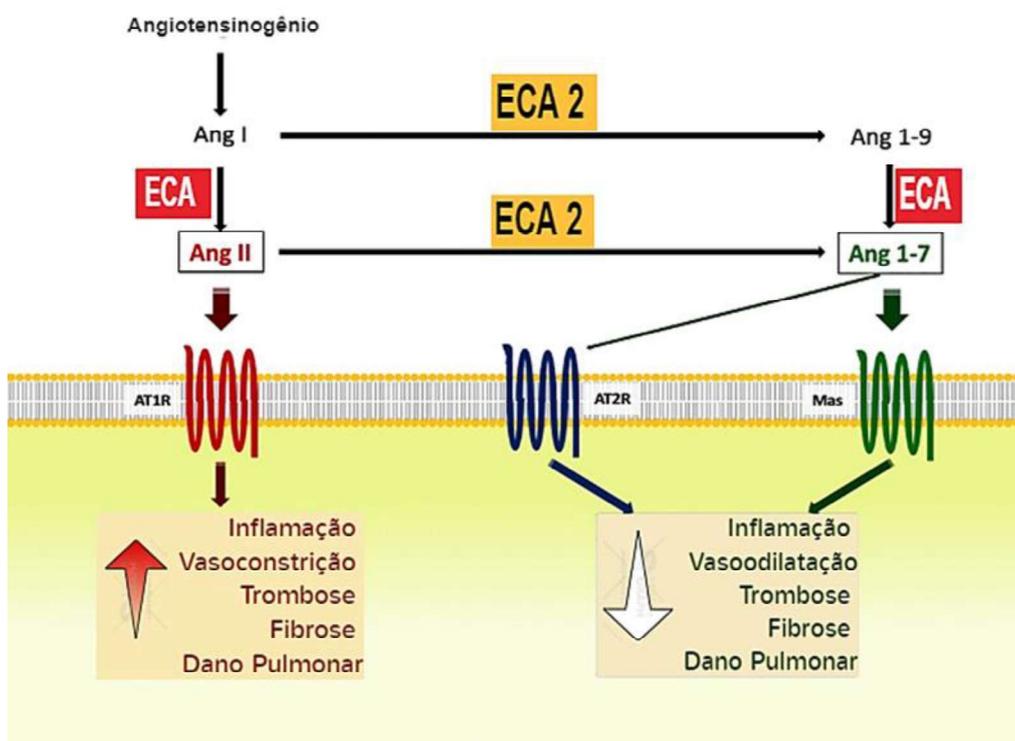
## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Doença de Coronavírus e Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)

O SRAA é um sistema hormonal, no qual vários órgãos interagem a nível sistêmico, regulando a homeostase corporal. Constituído por uma cascata de vias, glicocorticóides, estrogênios, hormônios tireoidianos e citocinas que estimulam a liberação da proteína Angiotensinogênio (Agt), que na circulação sistêmica interage com a Renina, formando Ang I. Essa por sua vez, sofrerá ação de uma importante enzima do eixo SRAA, a ECA, que possui 2 subtipos, ECA e ECA2, convertendo Ang I em Ang II. Ang II é um peptídeo ativo, cujos alvos são os receptores de angiotensina AT1 e AT2 (AKSOY; KARADAG; WOLLINA, 2020; SANTOS et al., 2003, 2018; VARGAS; VARELA MILLÁN; FAJARDO BONILLA, 2022).

Esse sistema possui duas vias que agem se regulando por mecanismo de *feedback*. A via mais conhecida, denominada via clássica de atuação, tem no seu eixo a Renina, a ECA, a Ang II e o receptor AT1, cuja ação principal é estimular vasoconstrição, inflamação, fibrose e proliferação celular no corpo (RODRIGUES et al., 2023, p.53). A via alternativa é composta por Renina, ECA, ECA2, Ang (1-7), e o receptor *Mas* (*MAS*), e recentemente descoberto um novo peptídeo, semelhante a Ang (1-7), chamado Alamandina, com ações contra regulatórias (MOREIRA, 2023 [Dissertação]; SANTOS, 2014). Essa age neutralizando os efeitos da via clássica e suas ações são vasodilatação, mecanismo anti-inflamatório, antiproliferativo, antifibrótico e antiapoptótico (BURRELL et al., 2004; SANTOS et al., 2003, 2018; VARGAS VARGAS; VARELA MILLÁN; FAJARDO BONILLA, 2022; VILLELA; PASSOS-SILVA; SANTOS, 2014; YUGANDHAR; CLARK, 2013) (Figura 3).

Figura 3 - Fisiopatologia do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA).



Fonte: Adaptado de AKSOY; KARADAG; WOLLINA (2020).

Pesquisas vêm demonstrando a correlação entre o SRAA, maior ativação da via pró-inflamatória, relacionada à ECA2, expressa na superfície de diversas células do corpo, em maior quantidade no sistema respiratório e no tecido adiposo, e a condição de obesidade no prognóstico para COVID-19 (AKSOY; KARADAG; WOLLINA, 2020; HENRY et al., 2020b; MARTINS et al., 2021; PUCCI et al., 2021; SANTOS et al., 2018; SHUKLA; BANERJEE, 2021; VADUGANATHAN et al., 2020).

Evidências crescentes, elencam o papel da ECA2 com desequilíbrio no SRAA, cujo mecanismo de ação está vinculado ao estado hiper inflamatório sistêmico, chamado de síndrome da tempestade de citocinas (MEHTA et al., 2020), condição responsável por piores desfechos clínicos (CHANG et al., 2020; HUANG et al., 2020; LIU et al., 2020a; MAGALHÃES et al., 2020; MARTINS et al., 2021; MOTTA-SANTOS; SANTOS; SANTOS, 2020; PENG et al., 2020;

PUCCI et al., 2021). A associação entre a regulação negativa de ECA2, a exacerbação do eixo ECA/Ang II / AT1 e a liberação de várias citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6, IL-8 e TNF, já é bem estabelecido em literatura (RODRIGUES-PRESTES et al., 2017). Essa superexpressão é desencadeada pela própria infecção viral, que aumenta a atividade de fatores nucleares e a transcrição do mRNA das interleucinas. Além disso, a gravidade da COVID-19 está associada a níveis mais elevados de IL-6, IL-2R, IL-10 e TNF, bem como células T CD4 + e CD8 + mais baixas (PEDERSEN; HO, 2020).

No entanto, é preciso elucidar melhor essa associação no contexto da COVID-19. No momento da atuação dos fatores pró-inflamatórios, o organismo aumenta a permeabilidade vascular, recrutando células sanguíneas para os alvéolos, resultando em agravamento do quadro respiratório, como dispneia e insuficiência respiratória (CHANNAPPANAVAR; PERLMAN, 2017; KIRKPATRICK et al., 2018). Seguida pela tempestade de citocinas (MEHTA et al., 2020), com exacerbação do eixo ECA/Ang II/AT1 e a liberação das citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6, IL-8 e TNF (RODRIGUES PRESTES et al., 2017). A IL-6 geralmente é sintetizada localmente na lesão na fase aguda da inflamação, mediando efeitos pleiotrópicos na resposta imune e hematopoiese, se movendo para o fígado, induzindo rapidamente a liberação de várias proteínas de fase aguda, incluindo a proteína C reativa (PCR) (TANAKA; NARAZAKI; KISHIMOTO, 2014). Esse achado pode ser potencializado pela ativação do sistema imune inato e adaptativo desencadeado pela própria infecção e gravidade da COVID-19, na qual esses marcadores inflamatórios estão super elevados na circulação (PEDERSEN; HO, 2020).

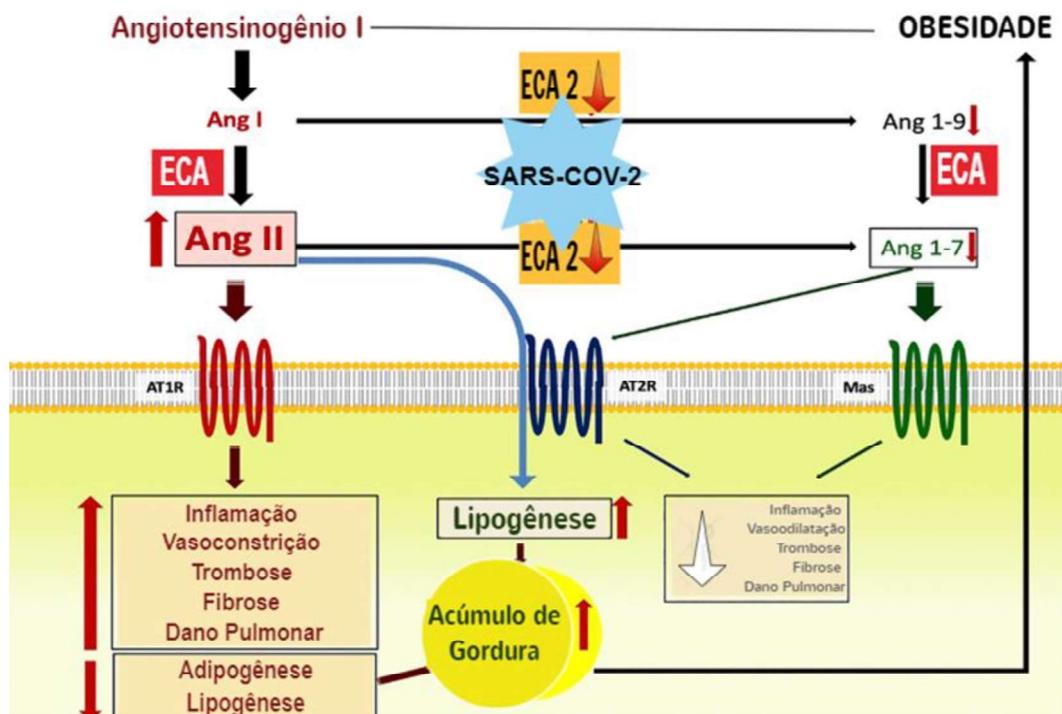
Diversos estudos mostraram que o responsável pelo desequilíbrio do SRAA na progressão da doença é a ECA2. ZHOU e colaboradores (2020) foram os primeiros a reportarem o tropismo da proteína S do SARS-CoV-2 pelo receptor ECA2 (CHEN; ZHOU; WANG, 2020; LU et al., 2020; ZHANG et al., 2020a). Seguido por outros estudos que (HOFFMANN et al., 2020) que forneceram evidências sobre a ruptura do equilíbrio do SRAA. Essa associação pode explicar parcialmente o motivo da maior gravidade da doença em pacientes com COVID-19 (GUL; KIM; ALFADDA, 2021).

Ao competir com o corpo pela ligação na ECA2, o SARS-COV-2 acaba desenvolvendo uma regulação negativa, favorecendo a ativação do eixo SRAA, com acúmulo da Ang II. Pesquisas realizadas em modelo animal de camundongos, sugeriram que a desregulação de ECA2 pode mediar lesão pulmonar e manifestações graves cardíacas. LIU et al. (2020) mostraram que pacientes graves hospitalizados pela COVID-19 apresentaram níveis elevados de Ang II e aldosterona no plasma sanguíneo, correlacionados a carga viral total, sendo que ao restabelecerem os níveis da ECA2, a gravidade da doença foi revertida, juntamente Ang II circulante (HENRY et al., 2020b; LIU et al., 2020a).

Até aqui, é possível compreender que a expressão de ECA2 pode assumir papel, indiretamente, de facilitadora da entrada do vírus no corpo (JIANG et al., 2020; LIU et al., 2020b; MARTINS et al., 2021; MOTTA-SANTOS; SANTOS; SANTOS, 2020; PUCCI et al., 2021; ZHANG et al., 2020b).

Outro ponto chave da desregulação do SRAA é a obesidade, com ação sobre superprodução de Ang II circulante. O acúmulo de gordura visceral favorece a conversão do angiotensinogênio circulante e a transformação da Ang II, agindo como fator de crescimento nos adipócitos (FREDERICH et al., 1992; GLEESON; ROCHE; SHEEDY, 2021; MASSIÉRA et al., 2001; WANG et al., 2020). Estudos mostraram que pacientes obesos, apresentavam níveis alterados de atividade da renina plasmática e aldosterona, processo que gerou manifestações cardiovasculares graves (OCARANZA et al., 2006; OCARANZA; JALIL, 2012; SARZANI et al., 2020; SPANNELLA et al., 2017). Assim, é possível defender que a entrada celular do SARS-CoV-2 desregula a ECA2, aumenta a Ang II e o eixo AngII/AT1R, que tem efeitos opostos ao eixo protetor Ang 1-7-Mas. Esse desequilíbrio, provavelmente, é a chave da morbimortalidade nos pacientes com a COVID-19 (SATTAR; MCINNES; MCMURRAY, 2020b). Figura 4.

Figura 4 - Mecanismo de ação da COVID-19 e desregulação do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.



Fonte: Adaptado de AKSOY; KARADAG; WOLLINA (2020); GUL; KIM; ALFADDA (2021); PASQUARELLI-DO-NASCIMENTO et al. (2020).

## 2.2. Associação entre a COVID-19 e a Obesidade

A obesidade é uma condição complexa, cuja origem é multifacetada, abrangendo desde sua própria fisiopatologia até comorbidades associadas, e seus efeitos incapacitantes (JIN et al., 2023; KOLB, 2022; PRADO et al., 2009). A Sociedade Brasileira de Endocrinologia Clínica (SBEC) a renomeou como "condição de obesidade", em resposta ao novo termo diagnóstico introduzido na literatura recente, a Doença Crônica Baseada na Adiposidade (*Adiposity-Based Chronic Disease - ABCD*). Essa designação está fundamentada em bases fisiopatológicas, visando diminuir os estigmas associados aos diversos significados do termo "obesidade" (GARVEY, 2021; MECHANICK; HURLEY; GARVEY, 2017).

Definida como uma inflamação crônica, contínua e de baixo grau, é causada pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo, mais especificamente, pelo tecido adiposo branco (TAB) (JIN et al., 2023; KOLB, 2022; MONTEIRO; AZEVEDO, 2010; SOEROTO et al., 2020). Essa condição tem sido alvo de extensa pesquisa no campo do imunometabolismo (RODRIGUES et al., 2023, p.55).

A etiologia da obesidade está vinculada a fatores genéticos, metabólicos, ambientais e dietéticos (SALES-PERES et al., 2020). Os adipócitos, células encarregadas do armazenamento de gordura, sofrem um desequilíbrio devido ao balanço energético positivo, o que resulta no acúmulo progressivo de gordura ao longo do tempo. Para lidar com esse excesso, o organismo requer uma maior plasticidade, seja através da formação de novos adipócitos e/ou do aumento do tamanho e volume dos já existentes, processo conhecido como hipertrofia (JIN et al.; 2023; ZHAI; HADDAD, 2017).

Em comparação, os indivíduos eutróficos possuem uma composição corporal adequada, com células adiposas desempenhando efetivamente sua função metabólica, armazenando gordura para o metabolismo energético. Por outro lado, pessoas com obesidade, o excesso contínuo de gordura resulta no aumento da circulação de ácidos graxos e na produção hepática aumentada de partículas de apolipoproteína B (ApoB) (JIN et al.; 2023; ZHAI; HADDAD, 2017). Lipoproteína de baixa densidade que transportam triacilgliceróis para o tecido adiposo, culminando na formação de lipoproteínas de baixa densidade (*Low Density Liprotein - LDL*), conhecido como colesterol ruim, dando origem a hipertrigliceridemia (JIN et al., 2023; KOLB; 2022).

A lipotoxicidade, causada pelo excesso de lipídios no organismo e pela alteração dos ácidos graxos livres, altera a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) (RODRIGUES et al., 2021), por consequência causando um maior estresse oxidativo ao corpo, em especial a imunidade inata (JIN et al., 2023; KOLB; 2022). As lipoproteínas ativam os receptores *toll-like* (TLRs), incluindo TLR2 e TLR4, levando ao aumento de células CD4+, CD8+ citotóxicas, linfócitos T e macrófagos. Essa ativação resulta na síntese de fatores pró-inflamatórios, como interleucinas IL-1 $\beta$ , IL-6, fator de necrose tumoral (TNF), proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR), adipocinas e quimiocinas

(AZEVEDO; MONTEIRO; 2010; CATANANI, LAZAR; 2007; JIN et al., 2023; KOLB; 2022; OLIVEIRA; TALVANI; ROCHA-VIEIRA, 2019).

É possível inferir que uma maior disfunção do tecido adiposo, pode gerar uma inflamação exacerbada. Tal interrupção da homeostasia orgânica, contribuiu para o desenvolvimento ou agravamento do estado de saúde do indivíduo, como no caso da infecção pelo novo coronavírus (BRAGA DE MELO et al., 2018; MCLAUGHLIN et al., 2014; PATEL et al., 2017).

Com isso, o indivíduo com obesidade tem sido relatado como um dos grupos de risco adicional para COVID-19, pela sua capacidade imune reduzida (SIMONNET et al., 2020). Esse colapso da homeostase corporal, para SIDDIQI; MEHRA (2020) faz com que pacientes com obesidade e com a COVID-19, independentemente da idade, evoluam para o terceiro e mais grave estágio da doença, causado pela “tempestade de citocinas” (SIDDIQI; MEHRA, 2020; SIMONNET et al., 2020).

Nessa condição, mediadores inflamatórios e metabólicos apresentam intensa ativação da cascata pró-inflamatória, alta produção de interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10), fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF), proteína inflamatória de macrófagos 1- $\alpha$  (MIP-1 $\alpha$ /CCL3), TNF, PCR, ferritina e D-dímero, estarão significativamente aumentados (SIDDIQI; MEHRA, 2020). Associado a exames laboratoriais com queda na contagem total de linfócitos, chamado de linfopenia, neutrofilia, aumento da contagem total de neutrófilos, infiltração substancial de células mononucleares nos pulmões, coração, linfonodos, baço e rim, dados que suportam os achados sobre gravidade na doença (SIDDIQI; MEHRA, 2020; SIMONNET et al., 2020).

A associação aqui descrita sobre o mecanismo de ação da obesidade junto à infecção pelo SARS-COV-2, mobilizou diversos pesquisadores a estudarem o tema. Os principais achados afirmaram que o estado de hiperinflamação sistêmica, provocado pelo desequilíbrio imune inflamatório, é uma das razões pela qual os indivíduos com obesidade apresentam risco aumentado de infecção grave por COVID-19 (FRAGA-SILVA et al., 2021).

Inferimos, a partir de tudo isso, que o IMC influencia diretamente nas respostas orgânicas contra o SARS-COV-2 (BOLSONI-LOPES; FURIERI;

ALONSO-VALE, 2021; WHO; 2021). PENG e colaboradores (2020), realizaram uma análise retrospectiva de 112 pacientes com COVID-19, em Wuhan, na China. Os achados evidenciaram que o IMC dos pacientes na UTI era significativamente maior, comparado às internações gerais, sendo 88,2% desses pacientes foram a óbito, uma taxa de sobrevivência de 18,9%, em pacientes com IMC > 25Kg/m<sup>2</sup>. WU et al (2020) corroboram aos achados, elencando ainda que aqueles pacientes com COVID-19, o IMC apresentou valores indicativos de obesidade, acima de 30Kg/m<sup>2</sup> (PENG et al., 2020; WU et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

Estudos reportaram que pacientes com quadro de infecção grave pelo SARS-COV-2, apresentaram considerável aumento das citocinas pró-inflamatórias, amplificação e disseminação viral, e que esse era o principal fator para desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SRAG) e pior progressão da doença com falência de órgãos (MUSCOGIURI et al., 2022)

BUSATTO et al. (2021), em estudo prospectivo realizado, na cidade de São Paulo, acompanhou mais de 3.000 indivíduos com obesidade, internados para tratamento da COVID-19. Seus achados confirmam o que foi confirmando o que foi até aqui, ainda traz que, pacientes obesos possuem mais manifestações, desde leves, como dispneia, fadiga e déficits cognitivo, até as mais graves, afetando múltiplos órgãos, causando disfunção pulmonar, renal, cardíaca, diabetes de início recente, tromboembolismo venoso. Sugerindo ainda que as causas de óbito estavam vinculadas a quadros de sepse pelo coronavírus (BUSATTO et al., 2021; KOÇAK TUFAN; KAYAASLAN; MER, 2021).

PASQUARELLI-DO-NASCIMENTO et al. (2020), relatam que a ECA2 está expressa nos adipócitos, o que acarreta alterações de feedback negativo no eixo SRAA (BRANDÃO et al., 2020; MS, 2020) (AKSOY; KARADAG; WOLLINA, 2020; HENRY et al., 2020a, 2020b; PASQUARELLI-DO-NASCIMENTO et al., 2020). Para, tanto, os fatores predisponentes que explicam a suscetibilidade e gravidade da doença clínica COVID-19, a obesidade é a principal comorbidade, que prejudica uma resposta imune eficiente e afeta a gravidade.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Determinar as características clínicas, exames laboratoriais, concentrações plasmáticas das citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF), anti-inflamatórias (IL-10), e as concentrações de Angiotensina II (Ag II), nos indivíduos infectados pela COVID-19, estratificados pelo Índice de Massa Corporal (IMC).

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar a população estudada com relação aos parâmetros demográficos metabólicos e condições clínicas estratificados por IMC;
- Analisar exames laboratoriais e marcadores bioquímicos associados ao IMC, comparando COVID-19 com controle;
- Associar citocinas do perfil inflamatório (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF, IL-10) nos indivíduos obesos com a COVID-19;
- Correlacionar as concentrações plasmáticas de Angiotensina II nos indivíduos obesos com a COVID-19.

## **4 METODOLOGIA**

### **4.1 Local do Estudo**

O presente estudo foi desenvolvido por doutoranda da Escola de Enfermagem Fundamental de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (EERP/USP), tendo a coparticipação o Laboratório Escola de Análises Clínicas (LEAC) da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), local que realiza testes moleculares RT-PCR, de toda Macrorregião do Vale do Jequitinhonha, atendendo 31 municípios, como instituição externa.

A análise de três fontes de dados distintas:

1. Prontuários Eletrônicos, através do Sistema Vivver, utilizado por 16 Estratégias de Saúde da Família (ESF) do município e Prontuários Eletrônicos Hospitalares da Santa Casa de Caridade de Diamantina (SCCD), Minas Gerais;
2. Amostra por *Swab* de células nasais/orofaringe;
3. Sangue Periférico de pacientes, hospitalizados e/ou domiciliares, com separação e utilização do plasma sanguíneo.

Esse estudo recebeu financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), por meio do auxílio regular à pesquisa, número de protocolo 21/05554-0.

### **4.2 Delineamento do Estudo**

Estudo de coorte transversal, no qual foram avaliados pacientes com diagnóstico molecular do tipo RT-PCR, de ambos os sexos, com idades superiores a 18 anos. Entre os anos pandêmicos, 2020 a 2022.

O número da amostragem estudada se deu, a partir de amostra consecutiva, não probabilística.

### **4.3 Participantes do Estudo**

Participaram do estudo 150 sujeitos de forma voluntária. A população alvo foram indivíduos positivos para infecção SARS-COV-2, identificados a partir dos

diagnósticos de RT-PCR pelo LEAC. Pacientes com diagnósticos negativos por RT-PCR foram convidados a compor o grupo controle.

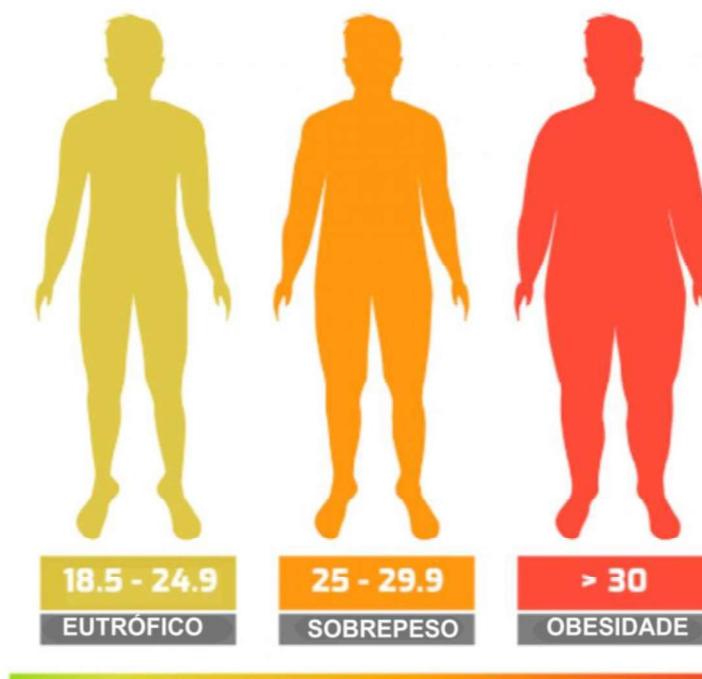
A partir dos laudos, contendo códigos e contatos telefônicos dos sujeitos, foi feito contato inicial pelos pesquisadores. Por meio de ligação telefônica, os pesquisadores esclareceram os objetos de estudo e passavam informações sobre a coleta de dados e sanguínea (sangue periférico). Os termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para participar deste estudo, foram obtidos de todos os pacientes ou tomadores de decisão substitutos (para pacientes sem capacidade de tomada de decisão).

O estudo coletou material biológico e informações em três locais diferentes. Na coleta domiciliar, o estudo contou com apoio de 16 ESF, de abrangência do município, responsáveis por monitorar os pacientes em isolamento e tratamento domiciliar. No nível hospitalar, contou com a Unidade de Emergência Macro Diamantina (UEMD), para tratamento de pacientes considerados com quadro clínico moderado, e com o Centro de Terapia Intensiva (CTI), para tratamento dos pacientes graves. Todas as medidas de proteção individual foram tomadas.

Posteriormente à coleta, esses indivíduos foram estratificados com base no Índice de Massa Corporal (IMC), para compor aleatoriamente um dos grupos: Eutrófico, Sobrepeso, Obeso, de acordo com a tabela abaixo (OPAS; OMS; 2006) (Figura 5).

Pacientes com sintomatologias leves e/ou assintomáticos, acompanhados pelas ESF, que realizaram teste RT-PCR, e tiveram resultados negativos, foram convidados a compor o grupo controle negativo. Tendo sido pareados por IMC, sexo e idade com grupo dos positivos.

Figura 5 - Estratificação sobre o Índice de Massa Corporal (IMC).



Fonte: Adaptado da Organização Mundial da Saúde, Diretrizes Brasileiras de Obesidade (2022).

#### 4.4 Coleta de dados

A coleta de dados do estudo foi feita a partir da condução simultânea de 6 grupos. Sendo 3 positivos para infecção por SARS-CoV-2, classificados como eutróficos, sobrepesos e obesos, e outros 3 grupos controles negativos para SARS-COV-2, também classificados como eutróficos, sobrepesos e obesos.

Os procedimentos de coleta foram feitos da seguinte forma:

- Reconhecimento do paciente positivo através do teste molecular RT-PCR, caso negativo, o indivíduo era convidado a compor o grupo controle negativo;
- Contato da equipe de pesquisadores via ligação telefônica, presente na ficha de notificação/identificação. Na ficha era possível saber se os pacientes estavam em tratamento domiciliar e/ou hospitalizados;
- Após autorização, aceite e assinatura do TCLE, papel físico e/ou Online, através do *Google Forms*, para pacientes graves, no qual um familiar responsável assinava e autorizava a participação na pesquisa. O paciente tinha seu sangue venoso coletado. Como devolutiva, todos

os pacientes realizaram exame de hemograma completo, feito por analisador hematológico (*cell-dyn ruby/diagnocell*), realizado junto ao processamento sanguíneo;

Foram feitos então, dois contatos. O primeiro para aceite do paciente e/ou responsável legal, concordando com a pesquisa. A coleta sanguínea no domicílio e /ou ambiente hospitalar, seguido de um segundo contato telefônico para aplicação do questionário com perguntas previamente definidas (Apêndice V).

As perguntas eram sobre perfil sociodemográfico (sexo, idade, massa corporal, estatura, IMC, sintomas clínicos característicos da COVID-19, como febre, dor de garganta, tosse, coriza, cansaço, anosmia e ageusia, dispneia com e sem suporte de oxigenoterapia, saturação de oxigênio, presença de comorbidades (asma, doença pulmonar crônica, diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, doença renal crônica, obesidade, doença hepática e imunossupressão), uso de medicamentos anti-hipertensivos inibidores da ECA). Exames bioquímicos, laboratoriais (hemograma, leucograma, plaquetograma) e desfechos clínicos (alta com recuperação completa, alta com transferência e/ou óbito).

O entrevistador era um pesquisador treinado para aplicação dos questionários. A aplicação ocorreu uma semana após o paciente sair do isolamento, para que ele tivesse condições de saúde para responder todas as perguntas com calma. Nesse contato, os exames de hemogramas eram devolvidos e dúvidas sobre ele eram sanadas junto aos pacientes. A duração máxima da entrevista era de, aproximadamente, 10 minutos.

Pacientes hospitalizados na UEMD ou no CTI, incapazes de responder ao questionário, foram agendados com o setor de prontuários eletrônicos (PEC) ou Sistema Vivver (vinculado ao e-SUS), para coleta das mesmas informações contidas no questionário.

- A coleta do sangue no ambiente domiciliar foi feita por um profissional habilitado e treinado, respeitando todas as normas de biossegurança;

- A coleta no ambiente hospitalar foi realizada pelos profissionais de saúde que prestavam assistência ao paciente no setor que ele estava internado;
- Imediatamente após a coleta, o sangue era acondicionado em caixa térmica de uso exclusivo para pesquisa, para ser processado no Laboratório de Biologia do Exercício (BIOEX), contendo equipamentos exclusivos para os procedimentos;

No dia da coleta no domicílio, um pesquisador foi acompanhado, junto a profissional treinado para coleta, em carro destinado a transporte de amostras da Secretaria Municipal de Saúde (SMS). O pesquisador auxiliou o profissional desde sua paramentação completa (jaleco, capote, touca, óculos de proteção, *face shield*, máscara N5, luvas e propé). Entrega da caixa Kit contendo todos os materiais necessários para coleta (agulhas, tubos a vácuo, garrote, *blood stop*, álcool 70%, algodão, e suporte para o braço), de forma a facilitar o processo e evitar contaminações. O procedimento de coleta sanguínea tinha duração média de 10 minutos. Ao final, o pesquisador aguardava o profissional da coleta com frasco de álcool, e saco de lixo biológico, para descarte da paramentação utilizada e materiais. Para cada paciente coletou-se três (3) tubos (citrato, EDTA, heparinizado), acondicionados imediatamente após a coleta em caixas térmicas de polipropileno.

Cabe destacar que o procedimento de coleta sanguínea foi realizado entre 0 e 14º dia infecção viral dos indivíduos, fase descrita na literatura como aguda. Do dia 0 ao 3º, o vírus estava no período de incubação, replicando no organismo. Entre o 4º ao 14º dia, eram a fase aguda, com aparecimento e a evolução dos sintomas. Após esse período foi considerado critério de exclusão para os pesquisadores, pois o organismo poderia combater o vírus e/ou entrar em sintomas duradouros, conhecida pela COVID-19 longa.

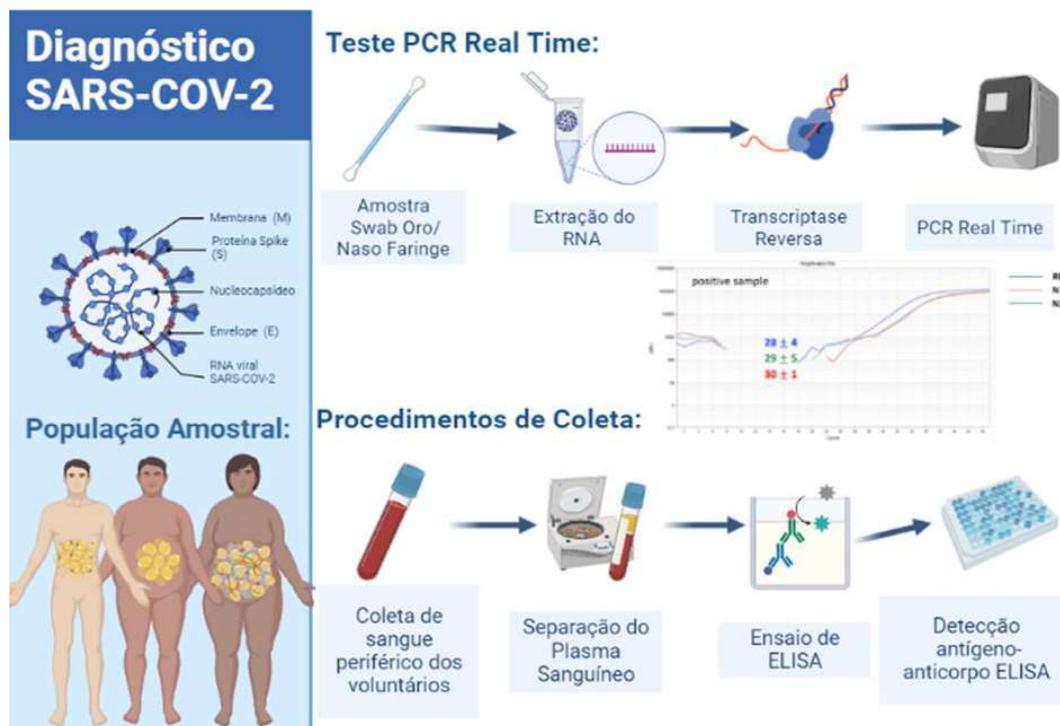
Em ambiente hospitalar, os três tubos de amostras sanguíneas foram obtidos através da coleta de sangue realizada pela rotina clínica da equipe de saúde, e enviada imediatamente ao laboratório da UFVJM, numa caixa térmica de polipropileno.

- A etapa de processamento sanguíneo, foi desempenhada utilizando-se do fluxo laminar (Lucadema), com inativação microbiana através de

Luz Ultravioleta (UV), e seguindo o Protocolo Operacional Padrão (POP) do BIOEX;

- O produto final do processamento das amostras gerou para os pesquisadores amostras de plasma, que foi aliquotado, em 5 alíquotas de *ependorfs* de 2,0 mL. Foram congelados a  $-20^{\circ}\text{C}$ , para posteriores análises moleculares, de ensaio imunoenzimático (ELISA) da Angiotensina II, citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF e IL-10 (Figura 6);
- O sangue periférico de células mononucleares (PBMC), neutrófilos e papa de hemácias, foram acondicionados para serem utilizados por outros grupos de pesquisa.

Figura 6 - Delineamento experimental do estudo.



Fonte: Autoria própria (2023).

#### 4.5 Biossegurança

Os materiais e resíduos biológicos produzidos durante a pesquisa foram segregados já no momento da geração, e tratados de acordo com a classificação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA RDC, N° 306 de 07 de dezembro de 2004 e CONAMA. O descarte procedeu em dois recipientes,

primeiro os sacos próprios para inativação microbiana, por meio da autoclavagem. Após autoclavagem, os resíduos eram colocados em sacos de lixo brancos leitosos, próprios para lixos infectantes e recolhidos por empresa especializada.

#### **4.6 Critérios de Inclusão e Exclusão**

Os critérios de inclusão foram homens e mulheres, com IMC  $\geq 18,5$ , idade acima de 18 anos, e diagnóstico RT-PCR positivo, entre 0 ao 14º dia de infecção pelo SARS-COV-2, fase aguda e sintomática da doença.

Concomitantemente, indivíduos com RT-PCR negativos, compuseram os grupos controles, estratificados por IMC. Esses indivíduos poderiam ter ou não comorbidades de base.

Inclusive, como limitações do estudo, podemos citar as comorbidades na população apresentada em todos as composições corporais e níveis de sintomatologia clínica.

Os critérios de exclusão foram pacientes portadores de doenças renais crônicas (DRC). Essa doença afeta o sistema renina angiotensina aldosterona, por processos hidroeletrolíticos da pressão arterial e a liberação de renina renal. Ademais, idades abaixo de 18 anos, IMC  $\leq 18,5$ , e infecção tardia, acima de 15 dias, foram excluídos do estudo.

#### **4.7 Ensaio de PCR de transcrição reversa em tempo real**

A detecção do RNA viral para SARS-COV-2, foi feita de forma qualitativa, utilizando protocolo fornecido pela empresa, com extração do ácido nucleico (*Maxwell® RSC 16 Promega*) e amplificação por reação em cadeia da polimerase em tempo real, dos genes N1(2019-nCoV\_N1 *Combined Primer/Probe Mix*), N2 (2019-nCoV N2 *Combined Primer/Probe Mix*) (RT-PCR; *Applied Biosystems StepOne™ System ou StepOnePlus™ System; ThermoFisher Scientific*, Waltham, EUA). A amostra foi considerada positiva para novo coronavírus quando o CT (*cycle threshold*) apresentava-se maior ou igual a 40 ciclos, e negativa com valores acima disso.

#### 4.8 Definição do estado clínico

Pacientes considerados sintomáticos, cujos sintomas eram pneumonia, diagnosticada por exames de imagem do tórax (radiografia, tomografia computadorizada), febre, tosse, fadiga, e dispneia com saturação  $SpO_2 \geq 90\%$  (LAMONTAGNE et al., 2020; OPAS; OMS, 2021), eram classificados de acordo com protocolo de manejo clínico do Ministério da Saúde (MS), como quadros leves e/ou moderados, chamados de Síndrome Gripal da COVID-19.

Um manejo clínico de acordo com a classificação da SG. Respeitando o período de isolamento em domicílio, para os leves e/ou internação na UEMD, com necessidade de antibioticoterapia, suporte ventilatório oxigenoterapia de suporte em máscara e/ou cânula nasal, para aqueles moderados.

Aqueles que apresentavam frequência respiratória  $\geq 30$  respirações/min,  $SpO_2 \leq 90\%$ , eram classificados como graves, com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG). Último estágio crítico da COVID-19, necessitando de manejo clínico intensivo, intubação e ventilação mecânica invasiva (VMI). Nesse estágio os pacientes apresentavam, comumente, alterações hemodinâmicas, tais como cardíacas, renais, neurológicas, do equilíbrio ácido-base e da função de coagulação (DE PAIVA et al., 2021; LAMONTAGNE et al., 2020; OPAS; OMS, 2021; XIONG; LIANG; WEI, 2020; ZHONG; DONG, 2020; ZHOU et al., 2020).

#### 4.9 Ensaio Imunoenzimático do Plasma

O método Imunoenzimático por ELISA, foi usado para determinar as citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 (*Human Interleukin-1beta*, DuoSet ELISA, R&D Systems; número de catálogo: DY201-05; DuoSet ELISA, R&D Systems; número de catálogo: DY5684-05; *Human Interleukin - IL-6*, R&D Systems; número de catálogo: DY206-05; *Human Interleukin -IL10*, R&D Systems; número de catálogo: DY217B. Kit ELISA para determinação de Fator de Necrose Tumoral-

Alfa (TNF) (*Human TNF- $\alpha$* , DuoSet ELISA, R&D Systems; (número de catálogo: DY210-05) dosados no plasma humano. Conservados na temperatura de  $\pm 2$  a  $8^{\circ}$  C durante os ensaios.

#### 4.10 Determinação dos componentes da via da do SRAA

Utilizou-se tubos de coleta, pré-resfriados (HENRY *et al.*, 2020; SCHOLAR, 2007). O tempo de amostragem obedeceu aos critérios, sendo sangue processado em no máximo 3 horas após as coletas, e os plasmas congelados a  $-20^{\circ}$  C.

Para determinar as concentrações de Angiotensina II plasmática foi utilizado o kits ELISA. Angiotensin II (*EIA Kit, SIGMA-ALDRICH*, Merck; número de catálogo: RAB0010). Conservados na temperatura de  $\pm 2$  a  $8^{\circ}$  C durante os ensaios.

#### 4.11 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas usando *GraphPad Prism* 8.0 e SPSS versão 22.0. Para avaliar a distribuição normal das variáveis foi utilizado teste de *Kolmogorov-Smirnov*.

As variáveis categóricas (sexo, sinais e sintomas, comorbidade, parâmetro ventilatório, nível de atividade física, desfecho clínico), foram expressas em frequências absoluta e relativa (porcentagem). Análises feitas pelo teste Qui-Quadrado, utilizando o programa SPSS.

Variáveis contínuas (idade, IMC, exames laboratoriais, bioquímicos, concentração de citocinas, níveis plasmáticos de Ang II), foram expressas como média  $\pm$  desvio padrão. Análises utilizadas foram teste T de *Student* não pareado, ANOVA *One-way* e/ou *Two-Way* com *post hoc* de *Tukey*. A correlação entre parâmetros clínicos, concentração das citocinas e a Ang II, foi feita por meio da Correlação de Pearson. Utilizando o programa *GraphPad Prism*. Diferenças foram consideradas significativas com valor de  $p < 0.05$ .

#### **4.12 Aspectos Éticos**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição proponente Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (EERP/USP), número do parecer: 4.533.696. Aprovação obtida também pelo CEP da instituição Coparticipante, que no estudo foi a Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), sob número de parecer: 4.557.181 para casos leves e moderados, e número de parecer 4.202.959, para os pacientes graves.

O estudo obedeceu a todos os critérios da Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD), LEI Nº 13.709/2018. Ressaltamos que os pesquisadores não têm interesse nas informações pessoais dos indivíduos, mas em padrões ou associações sobre grupo de pessoas, emanados do conjunto de dados analisados.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Caracterização demográfica e variáveis clínicas por composição corporal através do Índice de Massa Corporal (IMC).

Inicialmente, na tabela 1, apresentamos a caracterização do perfil demográfico e aspectos clínicos, na população estudada.

Este estudo contou com uma amostragem total de 150 (100%) indivíduos coletados de forma voluntária, dados válidos de 142 voluntários. Devido à incompletude de alguns prontuários, 8 indivíduos não foram inseridos nas análises. Dos 142 (100%) participantes totais, 100 (70,4%) compuseram o grupo positivo para a COVID-19, e 42 (29,6%) o grupo controle, com diagnóstico negativo.

Na amostra dos pacientes positivos 100 (100%), 31 (21,8%) foram classificados como eutróficos (EU+), 28 (19,7%), como pessoas com sobrepeso (SOB+) e 41 (28,8%) com obesidade (OB+). Os graus de obesidade foram subdivididos, mas devido ao número pequeno da subdivisão, optamos por unir todos no grupo estratificado como obeso.

Aqueles negativos, elegíveis como indivíduos controles foram 42 (100%), sendo 22 (15,5%) eutróficos (EU-), 9 (6,3%) sobrepesos (SOB-) e 11 (7,7%) com obesidade (OB-). Assim sendo, as análises estatísticas aqui apresentadas estão considerando essa estratificação.

Em relação ao perfil demográfico, mostrado na tabela 1, houve predominância do sexo feminino na população amostral, correspondendo a metade amostral 87 (61,3%), em relação ao masculino 55 (38,7%). Tendência que foi seguida ao comparar os indivíduos positivos com negativos, para COVID-19.

A média  $\pm$  DP da idade dos pacientes, variou de  $36,7 \pm 9,9$  para  $47,7 \pm 16,7$ . A média  $\pm$  DP nos controles foi de  $42,0 \pm 15,1$  anos, e positivos foi de  $44,6 \pm 17,7$  anos. Ilustrando a homogeneidade dos dados, e um pareamento etário pela massa corporal.

Em relação à raça/etnia, a mais presente na população amostral foi a parda 55 (38,7%), seguida pela preta 45 (31,7%), e branca 42 (29,6%).

Tabela 1 - Caracterização do perfil demográfico e clínico da população amostral de acordo com índice de massa corporal (IMC).

Variáveis	Controle			COVID-19			Total (n = 142)	Valor de p
	EU- (n = 22)	SOB- (n = 9)	OB- (n = 11)	EU+ (n = 31)	SOB+ (n = 28)	OB+ (n = 41)		
<b>Sexo (n %)</b>								
Feminino	16 (18,3)	3 (3,5)	8 (9,2)	18 (20,6)	19 (21,8)	23 (26,6)	87 (61,3)	-
Masculino	6 (10,9)	6 (10,9)	3 (5,5)	13 (23,6)	9 (16,4)	18 (32,7)	55 (38,7)	-
<b>Idade</b>	36,7±9,9	40,1±12,2	41,6±15,4	44,6±20,8	41,4±15,6	47,7±16,7		-
<b>Raça/Etnia (n %)</b>								
Branco	5 (11,9)	1 (2,4)	1 (2,4)	11 (26,2)	13 (30,9)	11 (26,2)	42 (29,6)	-
Pardo	6 (10,9)	5 (9,1)	8 (14,5)	9 (16,4)	10 (18,2)	17 (30,9)	55 (38,7)	-
Preto	11 (24,5)	3 (6,6)	2 (4,5)	11 (24,5)	5 (11,1)	13 (28,8)	45 (31,7)	-
<b>Aspectos Clínicos (média±DP)</b>								
Saturação de Oxigênio (SPO2)	98,9±0,8	99±0,7	97,7±1,6	96,1±2,5*	95,1±3,1*	92,5±4*#		<0,0001****

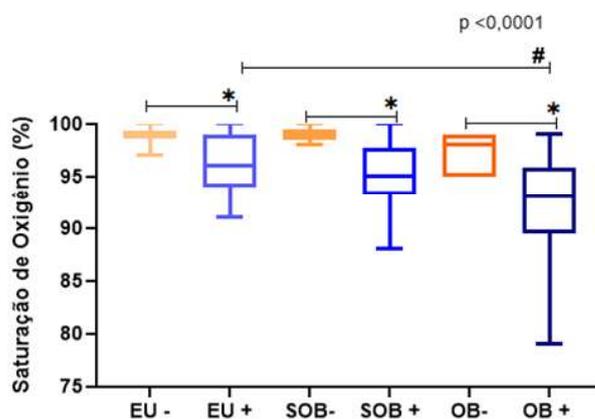
Pressão Arterial Sistólica (PAS)	116,4±13,8	114,9±15,3	126,7±12,7	122,7±14,7	123,4±13,9	129±20,7	0,0244
Pressão arterial Diastólica (PAD)	71,7±10,2	75,4±8,2	79,3±11,3	75,7±9,5	75,2±10,2	79,7±11,2	0,0778
Frequência Cardíaca (Bpm)	71,7±12,3	75,4±8,2	79,4±11,4	<b>87,4±12,5*</b>	<b>86,1±9,8*</b>	89,1±15,7	<b>&lt;0,0001****</b>
<b>Aspectos laboratoriais</b> (média±DP)							
Hematócrito (%)	41,4±4,9	44,4±3,9	41,5±5,0	43,1±7,5	42,2±4,9	41,7±7,1	0,7768
Hemoglobina (g/dl)	14,9±1,6	15,9±1,5	14,1±1,9	14,7±2,4	15,3±2,3	<b>13,2±2,1#</b>	<b>0,0003 ***</b>
Leucócitos (mil/μl)	5,9±1,3	6,3±1,7	5,4±1,9	6,1±2,2	6,3±1,6	<b>8,7±4,4*/#</b>	<b>0,0005****</b>
Neutrófilos (mil/μl)	3,3±1,4	3,6±0,9	3,2±0,7	4,6±3,3	3,5±1,5	<b>6,2±1,7*/#</b>	<b>&lt;0,0001****</b>
Linfócitos (10 <sup>3</sup> /μl)	2,2±0,6	2,6±0,6	2,5±0,4	2,6±1,1	2,8±1,5	3,7±4,0	0,2462
Razão N/L (mil/μl)	0,8±0,4	0,8±0,2	0,9±0,3	0,4±0,4	0,9±0,6	<b>3,0±2,3*/#</b>	<b>&lt;0,0001****</b>

Fonte: Própria Autora (2023).

Variáveis categóricas estão expressas como frequências (absoluta - n, relativa %). Variáveis contínuas foram calculadas pelo teste de Anova *One Way* com *post-hoc* de *Tukey*. \* Indica diferenças significativas nas comparações intergrupos (positivos com negativos) para avaliar o efeito da infecção viral. EU- com EU+, SOB- com SOB+, OB- com OB+. # Denota diferença significativa intragrupo (apenas positivos) para avaliar o efeito do IMC, EU+ com OB+, EU+ com SOB+. Valor de p ilustrado comparação intergrupo  $p < 0,05$ , resultados abaixo disso considerados muito significativos expressos pelos símbolos \*\*\* correspondendo a  $p < 0,0003$  e  $< 0,0005$  e/ou \*\*\*\*  $p < 0,0001$ . EU- = eutrófico negativo (controle), SOB- = sobrepeso negativo (controle), OB- = obeso negativo (controle). EU+ = eutrófico positivo COVID-19, SOB+ = sobrepeso positivo COVID-19, OB+ = obeso positivo COVID-19.

Em relação aos aspectos clínicos, apresentados ainda na Figura 7, ao compararmos a saturação de oxigênio (SPO2%) intergrupos, os pacientes EU+, SOB+ e OB+ apresentaram uma queda significativa da oxigenação sanguínea, em relação aos seus respectivos controles negativos. Na comparação intragrupo (positivos para COVID-19), houve uma diferença significativa em relação ao parâmetro ventilatório do OB+ com o EU+. Evidenciando que a infecção viral foi capaz de exercer um efeito sobre os parâmetros ventilatórios dos pacientes, e a composição corporal do paciente obeso, influenciou de forma adicional, causando redução ainda maior desse parâmetro, ao comparar com EU+ ( $<0,0001^{****}$ ).

Figura 7 - Saturação de Oxigênio comparada por Índice de Massa Corporal (IMC).



Fonte: Autoria Própria (2023).

Calculados pelo teste de Anova *Two Way* com *post-hoc* de *Tukey*. \* Indica diferenças significativas nas comparações intergrupos (positivos com negativos) para avaliar o efeito da infecção viral. EU- com EU+, SOB- com SOB+, OB- com OB+. # Denota diferença significativa intragrupo (apenas positivos) para avaliar o efeito do IMC, EU+ com OB+, EU+ com SOB+.  $p < 0,05$ .

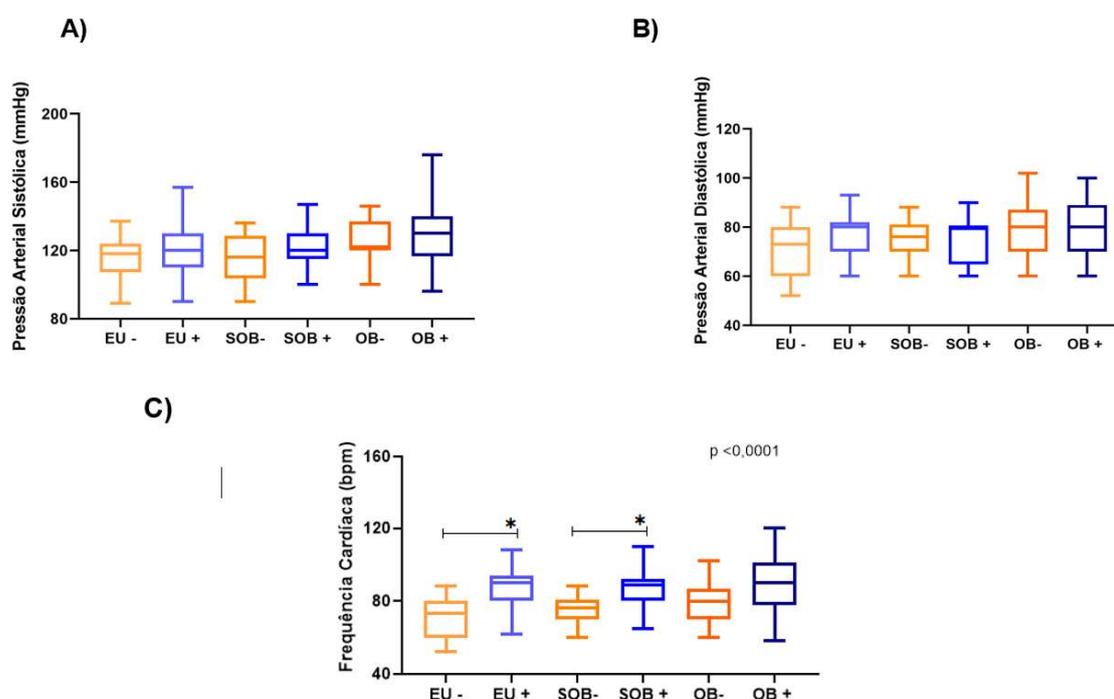
EU- = eutrófico negativo (controle), SOB- = sobrepeso negativo (controle), OB- = obeso negativo (controle).

EU+ = eutrófico positivo COVID-19, SOB+ = sobrepeso positivo COVID-19, OB+ = obeso positivo COVID-19.

As pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) (figura 8A e B) não apresentaram diferenças estatísticas. Nesse caso, nem a COVID-19, nem a obesidade, exerceram influência sobre esta variável, apesar de existir uma discreta tendência de aumento nos grupos obesidade.

A frequência cardíaca (bpm) aumentou nas comparações EU+ (87,4±12,5 bpm) e SOB+ (86,1±9,8 bpm), com valor de  $p < 0,0001^{****}$ , comparado aos controles, EU- (71,7±12,3 bpm) e SOB- (75,4±8,2 bpm) (figura 8 C).

Figura 8 - Parâmetros Cardiovasculares. A) Pressão Arterial Sistólica; B) Diastólica; C) Frequência cardíaca, comparada por IMC.



Fonte: Própria Autora (2023).

Calculados pelo teste de Anova *Two Way* com *post-hoc* de *Tukey*. \* Indica diferenças significativas nas comparações intergrupos (positivos com negativos) para avaliar o efeito da infecção viral. EU- com EU+, SOB- com SOB+, OB- com OB+. # Denota diferença significativa intragrupo (apenas positivos) para avaliar o efeito do IMC, EU+ com OB+, EU+ com SOB+.  $p < 0,05$ .

EU- = eutrófico negativo (controle), SOB- = sobrepeso negativo (controle), OB- = obeso negativo (controle).

EU+ = eutrófico positivo COVID-19, SOB+ = sobrepeso positivo COVID-19, OB+ = obeso positivo COVID-19.

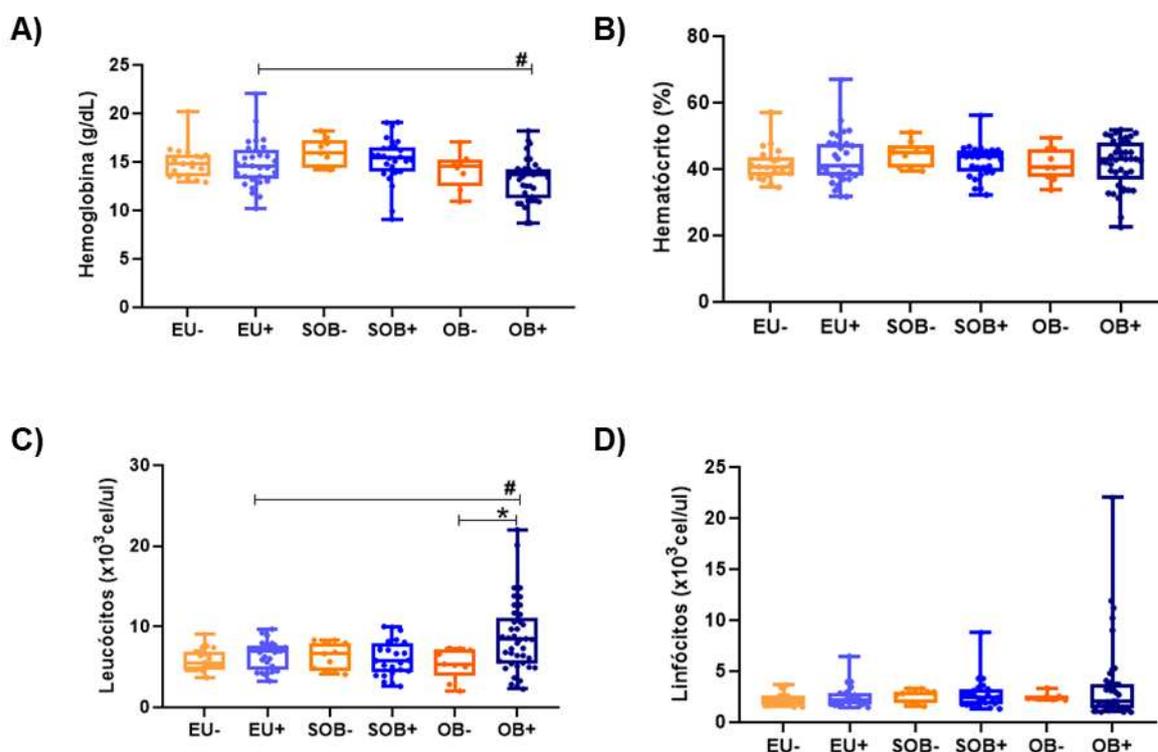
Na investigação dos exames laboratoriais (figuras 9 A, B, C, D, E e F), intergrupos (COVID-19 com controles) e intragrupos (apenas COVID-19), buscamos entender o efeito da infecção pelo coronavírus e do IMC, e a interação de ambos.

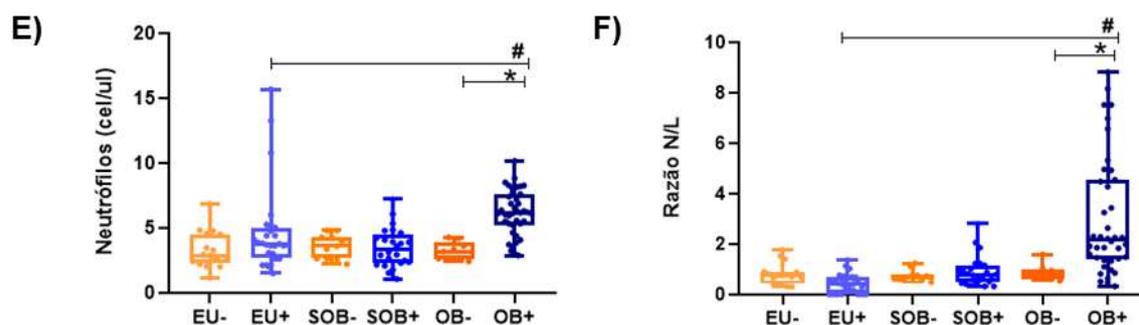
Os resultados nos mostram que sobre os exames laboratoriais hematócrito e linfócitos, não houveram diferenças estatísticas, apesar de uma

forte tendência de aumento dos linfócitos, nos OB+ na comparação intra e intergrupos. No parâmetro da hemoglobina, apresentou-se com discreta redução ( $13,2 \pm 2,1$  g/dL), na comparação intragrupo OB+, mas que não chega a ser considerada anemia.

De forma interessante, indo de encontro a literatura sobre exames laboratoriais na COVID-19, os parâmetros dos leucócitos ( $p = 0,0005$ ), neutrófilos ( $p < 0,0001$ ), e a razão neutrófilos/linfócitos (N/L) ( $p < 0,0001$ ), aumentaram tanto nas comparações dos grupos EU+, SOB+, OB+ e seus respectivos controles. Quanto ao intragrupo, na qual os pacientes OB+, obtiveram níveis ainda mais elevados, comparados aos EU+ e SOB+.

Figura 9 - Características laboratoriais por IMC. A) Hemoglobina; B) Hematócrito; C) Leucócitos; D) Linfócitos; E) Neutrófilos; F) Razão Neutrófilos/Linfócitos.





Fonte: Própria Autora (2023).

Calculados pelo teste de Anova *Two Way* com *post-hoc* de *Tukey*. \* Indica diferenças significativas nas comparações intergrupos (positivos com negativos) para avaliar o efeito da infecção viral. EU- com EU+, SOB- com SOB+, OB- com OB+. # Denota diferença significativa intragrupo (apenas positivos) para avaliar o efeito do IMC, EU+ com OB+, EU+ com SOB+.  $p < 0,05$ .

EU- = eutrófico negativo (controle), SOB- = sobrepeso negativo (controle), OB- = obeso negativo (controle).

EU+ = eutrófico positivo COVID-19, SOB+ = sobrepeso positivo COVID-19, OB+ = obeso positivo COVID-19.

Percebemos na tabela 1, que o indivíduo com obesidade e infectado pelo SARS-COV-2, está em desvantagem clínica e laboratorial, pela inflamação exagerada. Afirmação suportada pelo aumento médio da variável independente, razão N/L ( $3,0 \pm 2,3$ ). Um preditor de mortalidade intra-hospitalar.

Na tabela 2, apresentamos dados como idade, sexo, sinais e sintomas, comorbidades, atividade física e desfecho clínico. Os pacientes foram agrupados quanto à gravidade, nos quais pacientes com quadros leves e moderados foram considerados grupo com síndrome gripal (SG=63%), e aqueles graves, foram alocados ao grupo com síndrome respiratória aguda grave (SRAG=37%).

Tabela 2 - Parâmetros demográficos, sintomatológicos, comorbidades, atividade física e desfechos dos indivíduos de acordo com a gravidade da doença e massa corporal.

Variáveis	Síndrome Gripal (SG)			Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)			Total (n=100)
	EU (n=20)	SOB (n=21)	OB (n=22)	EU (n=12)	SOB (n=4)	OB (n=21)	
<b>Sexo (n %)</b>							
Masculino	5 (12,8)	5 (12,8)	12 (30,8)	8 (20,5)	0 (0)	9 (23,1)	39 (39)
Feminino	15 (75)	16 (76,2)	10 (45,5)	4 (33,3)	4 (100)	12 (57,1)	61 (61)
Idade-Média ± (SD)	34,5±11,2	39,1±12,7	39,6±9,0	68,6±14,4	65,0±27,9	59,4±14,8	
<b>Sinais e Sintomas (n %)</b>							
Tosse	6 (10,5)	10(17,5)	15(26,3)	9 (15,8)	2 (3,6)	15(26,3)	57(100)
Coriza	13 (31)	9 (21,4)	11(26,2)	2 (4,8)	1 (2,3)	6 (14,3)	42(100)
Febre	5(14,3)	4 (11,5)	7 (20)	7 (20)	2(5,7)	10(28,5)	35(100)
Cefaleia	5(12,8)	15 (38,5)	11(28,2)	3 (7,7)	0 (0,0)	5 (12,8)	39(100)
Anosmia	14(27,5)	12(23,5)	13(25,5)	3 (5,8)	1 (2)	8 (15,7)	51(100)
Disgeusia	8 (21,1)	13 (34,2)	10 (26,3)	2 (5,2)	0 (0)	5 (13,2)	38 (100)
Dispneia	3 (7,7)	4 (10,3)	7 (17,9)	9(23,1)	3 (7,7)	13(33,3)	39(100)
Dessaturação	16 (34,9)	1 (2,2)	0 (0)	10(21,3)	3 (6,5)	16(34,8)	46 (100)
<b>Comorbidades</b>							

Hipertensão Arterial	3 (12)	4 (16)	2 (7,4)	7 (28,6)	2 (7,4)	7 (28,6)	25 (100)
Sistêmica							
Dislipidemia	2 (13,3)	3 (20)	5 (33,3)	0 (0)	3 (20)	2 (13,4)	15 (100)
Diabetes Mellitus	0 (0)	0 (0)	3 (50)	2 (33,3)	0 (0)	1 (16,6)	6 (100)
Doenças Respiratórias	0 (0)	1 (16,6)	0 (0)	2 (33,3)	2 (33,3)	1 (16,6)	6 (100)
Asma	1 (20)	1 (20)	0 (0)	0 (0)	2 (40)	1 (20)	5 (100)
Câncer	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	2 (66,6)	3 (100)
Doenças Mentais	1 (11,1)	3 (33,3)	1 (11,1)	0 (0)	2 (22,2)	2 (22,2)	9 (100)

---

**Atividade Física (n %)**

Ativo	14 (27,2)	7 (13,4)	15 (28)	5 (10,8)	0 (0)	10 (20,6)	54 (54)
Sedentário	6 (13)	13 (29)	7 (14,6)	5 (11,4)	4 (8,2)	11 (23,8)	48 (48)

---

**Desfecho Clínico (n %)**

Recuperação	20 (22,3)	21 (23,4)	22 (24,5)	9 (10)	2 (2,3)	16 (17,5)	90 (90)
Óbito	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (20)	2 (20)	6 (60)	10 (10)

Fonte: Própria Autora (2023).

Variáveis categóricas estão expressas como frequências (absoluta -n, relativa %), análise descritiva para idade média±desvio padrão. Variáveis contínuas foram calculadas pelo teste de Qui-Quadrado. \* Indica diferenças significativas nas comparações intergrupos (positivos com negativos) para avaliar o efeito da infecção viral. EU- com EU+, SOB- com SOB+, OB- com OB+. # Denota diferença significativa intragrupo (apenas positivos) para avaliar o efeito do IMC, EU+ com OB+, EU+ com SOB+.  $p < 0,05$ .

EU- = eutrófico negativo (controle), SOB- = sobrepeso negativo (controle), OB- = obeso negativo (controle).

EU+ = eutrófico positivo COVID-19, SOB+ = sobrepeso positivo COVID-19, OB+ = obeso positivo COVID-19.

Em relação à variável idade, os indivíduos com SRAG, independente do índice de massa corporal, foram mais velhos, comparados aos com SG.

Os sintomas mais frequentes entre os pacientes foram tosse 57, seguido de anosmia 51, dessaturação 46 e coriza 42. Quando comparados, intergrupos, os pacientes OB+ SG e OB+ SRAG, foi observada maior frequência da tosse (EU:  $p = 0,03$ ; OB:  $p = 0,01$ , teste exato de Fisher), dessaturação (EU:  $p < 0,0001$ ; SOB:  $p = 0,002$ ; OB:  $p < 0,0001$ , teste exato de Fisher), dispneia (EU:  $p = 0,001$ ; SOB:  $p = 0,04$ ; OB:  $p = 0,04$ , teste exato de Fisher) e disgeusia ( $p = 0,03$ , teste exato de Fisher), prevalente nos pacientes graves.

Ao comparar os pacientes graves (SRAG) intragrupo, dessaturação ( $p < 0,0001$ , teste exato de Fisher) associada a dispneia (SOB:  $p = 0,005$ ; OB:  $p = 0,03$ , teste exato de Fisher), foram mais frequentes nos pacientes SOB+ SRAG e OB+ SRAG.

Além dos sintomas, existem condições e fatores de risco, que estão intimamente associadas aos quadros clínicos de agravamento nos indivíduos obesos. São as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT's), a exemplo, patologias cardíacas, hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus* (DM), dislipidemia, a própria obesidade, inatividade física. Hábitos de vida entendidos como fatores de risco modificáveis. As DCNT's têm também às doenças do trato respiratório, como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma, e doenças mentais, incluídas no seu grupo.

Outro fator acrescentado foi a idade, acima de 60 anos, listados como grupos de risco para infecção, pelo SARS-COV-2.

Nossos resultados mostraram que as principais comorbidades foram HAS, seguido da dislipidemia (perfil lipídico), DM, doenças mentais, e doenças do sistema respiratório. Quando comparados intergrupos, SG e SRAG, é possível observar que os indivíduos que apresentaram COVID-19 possuíam uma ou mais dessas patologias. Dado que vai de encontro às evidências da literatura, os quais, pacientes portadores de múltiplas patologias de base, são um risco adicional na infecção pelo novo coronavírus.

Pensando que a inatividade física é um fator modificável que pode influenciar nas comorbidades, avaliamos o nível dessa variável na amostra. Os dados mostram que a atividade física pode ser um fator protetor em todos os índices de massa corporal. Enquanto a ausência da atividade física pode piorar a condição orgânica do paciente, o que fez com que os mesmos evoluíssem para quadros mais graves da doença. Nos leva a refletir que talvez, para essa população estudada, a prática de física, pode ter sido um fator protetor, até mesmo nos indivíduos sobrepesos e obesos, infectados pela COVID-19.

E por fim, avaliamos o desfecho clínico do paciente. Demonstramos que todos os pacientes (100%), com SG recuperaram e/ou tiveram alta clínica. Em oposição, àqueles pacientes com SRAG, apresentaram piora na evolução clínica e recuperação, numa comparação intragrupos, numa comparação SOB:  $p = 0,02$ ; OB:  $p = 0,02$ . Tendência que se repetiu, intergrupos, SG e SRAG (SOB:  $p = 0,04$ ; OB:  $p = 0,04$ , teste exato de Fisher). Nesses mesmos grupos, houveram piores desfechos, com presença de óbito pela gravidade da COVID-19 ( $p = 0,0009$ ). Associado ao grupo com obesidade. Sendo, portanto, a obesidade, um fator de risco adicional para a infecção por SARS-COV-2.

Em suma a tabela 2, demonstra que a idade avançada, os sintomas característicos do novo coronavírus, comorbidades de base, associam-se como variáveis independentes. Convergindo para piores desfechos com óbito, pela doença.

## **5.2 Variáveis associadas à gravidade nos pacientes COVID-19**

Neste tópico buscou-se compreender a associação entre variáveis clínicas e bioquímicas, e como a alteração desses exames convergem gravidade clínica e para piores desfechos na COVID-19.

Na tabela 3, está demonstrada a média e desvio padrão do IMC, sinais vitais como pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC) e saturação de oxigênio (SPO<sub>2</sub>). Parâmetros ventilatórios, oxigenoterapia (não invasiva), ventilação mecânica invasiva (VMI), e exames de imagem por tomografia computadorizada (TC) do tórax, indicando presença de pneumonia

com opacidade em vidro fosco, indicando alteração nas regiões subpleurais pulmonares, comum nos pacientes com a infecção viral. Além de ter sido ilustrado parâmetros exames laboratoriais e gasometria, que avalia se as trocas gasosas, transporte do oxigênio e a remoção do gás carbônico, estão acontecendo normalmente.

Tabela 3 - Características, variáveis bioquímicas basais e gasometria de acordo com a gravidade nos pacientes com COVID-19.

<b>Variáveis</b>	<b>SG (DP)-<sup>n</sup> (%) (n = 59)</b>	<b>SRAG (DP)-<sup>n</sup> (%) (n = 48)</b>	<b>Valor de p</b>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 ± 5,3	31,7 ± 5,8	<0,0001***
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	126,38 ± 19,71	128, 33 ± 9,83	<0,0001***
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	72,85 ± 12,51	78, 33 ± 9, 83	<0,0001***
Frequência Cardíaca (bpm)	-	84,93 ± 14,99	-
Saturação de Oxigênio (%)	94,84 ± 1,55	90,90 ± 6,0	0,1838
<b>Parâmetros Ventilatórios</b>			
Oxigenoterapia (Não Invasiva)	3 (5,1)	27 (56,3)	<0,0001
Necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI) <sup>n</sup> (%)	2 (3,4)	12 (25)	<0,0001
Padrão Vidro Fosco por Exame de Imagem (TC Tórax)	7 (11,9)	33 (68,8)	<0,0001
Exames Laboratoriais- Média (DP):			
Hematócrito (%)	31,59 ± 21,80	22,87 ± 20,65	0,0417
Hemoglobina (g/dL)	10,64 ± 7,75	7,64 ± 6,88	0,0475
Leucócitos (10 <sup>3</sup> /μl)	4,58 ± 3,77	5,41 ± 4,09	0,2643

Neutrófilos (10 <sup>3</sup> /μl)	3,74 ± 2,75	4,46 ± 3,51	0,2354
Linfócitos (10 <sup>3</sup> /μl)	2,71 ± 2,38	7,88 ± 8,36	<b>&lt;0,0001***</b>
Razão N/L	0,29 ± 1,18	0,32 ± 0,58	0,8481
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μl)	129 ± 125	85,96 ± 145,5	0,0850
PCR (mg/L)	0	81,15 ± 31,86	-
D-Dímero (ng/mL)	0	44,22 ± 166,4	-
Gasometria Arterial - Média (DP):			
pH Sanguíneo	-	7,4 ± 2,8	-
Pressão de Oxigênio (O <sub>2</sub> )	-	75,5 ± 28,4	-
Pressão de Gás Carbônico (CO <sub>2</sub> )	-	43,8 ± 14,4	-
Bicarbonato (HCO <sub>3</sub> )	-	26,3 ± 6,0	-
Sódio (Na - mEq/l)	-	140 ± 6,9	-
Potássio (K - mEq/l)	-	1,2 ± 1,0	-
Creatinina (mg/dL)	-	1,2 ± 1,0	-
Uréia (mg/dL)	-	45,4 ± 24,1	-
Desidrogenase Lática (U/L)	-	573,1 ± 309,8	-
Desfecho Clínico <sup>n</sup> (%)			
Recuperação	65 (100)	35 (73)	
Óbito	0	10 (20,8)	<b>&lt;0,0001***</b>

Fonte: Própria Autora (2023).

Variáveis categóricas estão expressas como frequências (absoluta -n, relativa %), análise descritiva para idade média±desvio padrão. Variáveis contínuas foram calculadas pelo teste de Qui-Quadrado.

\* Indica diferenças significativas nas comparações intergrupos (positivos com negativos) para avaliar o efeito da infecção viral. EU- com EU+, SOB- com SOB+, OB- com OB+. # Denota diferença significativa intragrupo (apenas positivos) para avaliar o efeito do IMC, EU+ com OB+, EU+ com SOB+. Valor de p ilustrado comparação intergrupo  $p < 0,05$ , resultados abaixo disso considerados muito significativos expressos pelos símbolos \*\*\* correspondendo a  $p < 0,0001$ .

EU- = eutrófico negativo (controle), SOB- = sobrepeso negativo (controle), OB- = obeso negativo (controle).  
EU+ = eutrófico positivo COVID-19, SOB+ = sobrepeso positivo COVID-19, OB+ = obeso positivo COVID-19.

Mostramos então, que a composição corporal média dos indivíduos com SG foi de  $25,9 \pm 5,3$  kg/m<sup>2</sup>, oscilando entre o IMC de eutrófico para sobrepeso. Ao mesmo tempo que os SRAG, apresentaram um IMC médio de IMC de  $31,7 \pm 5,8$ kg/m<sup>2</sup>, correspondendo a obesidade.

As pressões arteriais sistólica e diastólica, foram significativas nos pacientes SRAG ( $p < 0,0001$ ) comparados a SG. A variável da frequência cardíaca não foi possível de ser comparada, devido à ausência de dados nos grupos de pacientes SG.

A SPO<sub>2</sub> não apresentou diferenças estatísticas. Isso é possível de ser justificado, pois a COVID-19, está manifestada por alterações de ventilação, como dessaturação e dispneia, independente do IMC.

Em relação à gravidade do tecido pulmonar, pacientes com obesidade tiveram maior necessidade de oxigenoterapia e/ou ventilação mecânica, assim como, apresentaram opacidade em vidro fosco no tecido pulmonar ( $<0,0001$ ).

Os exames laboratoriais, mensurados no plasma sanguíneo, seguiram a mesma tendência, que as comparações por IMC e gravidade. Apesar da discreta redução no hemograma, leucograma, plaquetograma, esses resultados não foram estatisticamente significativos. Em contrapartida, o aumento do número de linfócitos aumento da razão N/L se mantiveram, como fortes preditores de gravidade.

A gasometria arterial, é um exame realizado apenas em pacientes graves, com descompensação orgânica, por isso não houve comparação estatística, apenas ilustração para os pacientes SRAG.

O desfecho clínico se repetiu, os óbitos foram presentes naqueles indivíduos com SRAG, cuja composição corporal indicou para o grau de obesidade. Os com SG tiveram recuperação e/ou alta.

Em síntese, a tabela 3, evidencia associação entre gravidade dos quadros clínicos graves com a massa corporal, alteração dos parâmetros cardiopulmonares, laboratoriais e desfecho. Resposta imune defeituosa, devido ao processo inflamatório exacerbado da obesidade e COVID-19.

### 5.3 Citocinas: Biomarcadores de inflamação e gravidade nos indivíduos obesos com COVID-19

A síntese e recrutamento de citocinas está associada a processos inflamatórios e resposta imune, que acontece durante a infecção pelo SARS-COV-2. A condição de obesidade, também causa hipertrofia e/ou hiperplasia dos adipócitos, aumento das apolipoproteínas. Como consequência há maior síntese e recrutamento de citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10), adipocinas e quimiocinas, chamado na literatura de hipercitocinemia e/ou tempestade de citocinas.

Foram realizadas três (3) comparações estatísticas, pelo teste Anova *Two-Way*. Para compreender se a população amostral foi influenciada somente pela infecção viral, foram feitas as seguintes comparações: EU- com EU+, SOB- com SOB+, OB- com OB+. Em seguida, realizou-se análise comparativa intragrupo, com intuito de avaliar se as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias nos indivíduos positivos, sofriam modificações a partir do seu IMC, foram feitas comparações: EU+ com SOB+, e EU+ com OB+. E por fim, fizemos análise comparativa para compreender se houve interação entre as duas variáveis (COVID-19 e obesidade) e sua influência sobre dosagem de citocinas.

Para compreender a relação de inversão das citocinas TNF e IL-10, foi realizada a análise estatística da Correlação de Pearson. Tais achados, nos ajudam a responder, se a hipercitocinemia possui relação inflamatória com o desequilíbrio do SRAA. Achados demonstrados nas tabelas 4 e 5 (Apêndice I), e figuras 10, 11, 12 e 13.

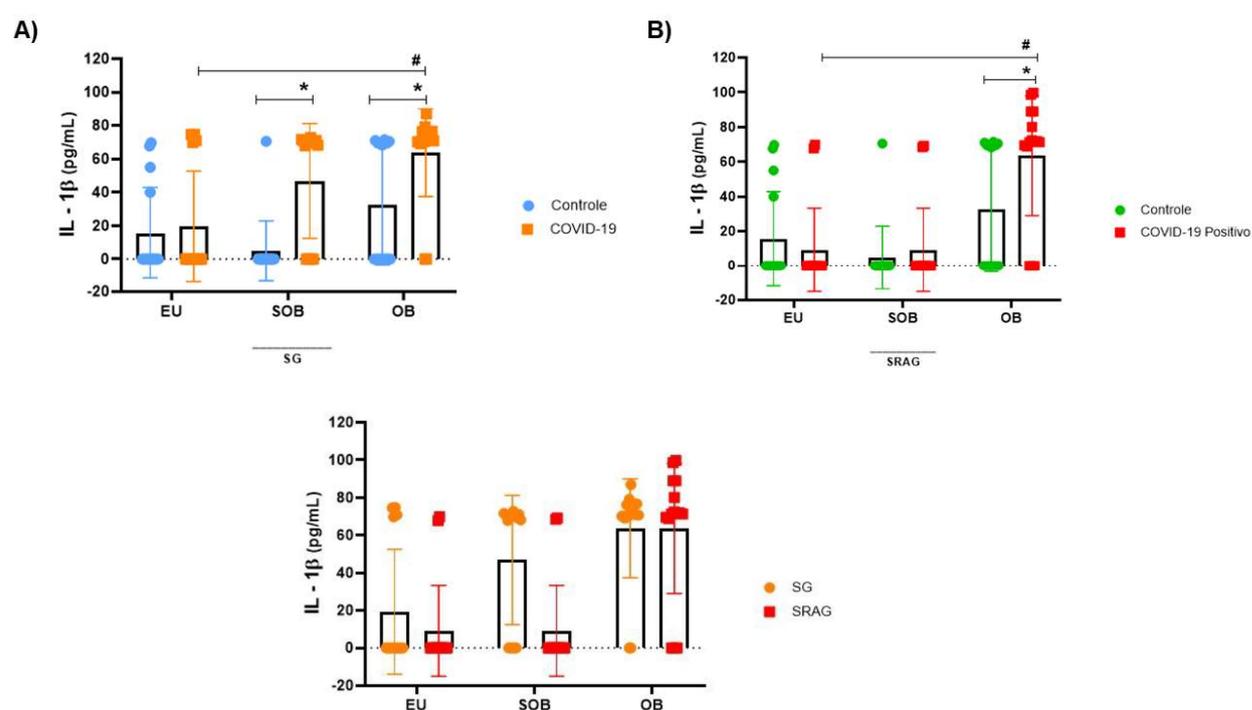
#### 5.3.1 IL – 1 $\beta$

A concentração da IL-1 $\beta$  (figura 10 A, B e C) nos indivíduos com SG sofreu influência da infecção viral por SARS-COV-2 nos indivíduos sobrepeso (SOB - vs SOB +,  $p = 0,0002$ ) e obeso (OB - vs OB +,  $p = 0,0118$ ). Assim como, a composição corporal, também influenciou no aumento da citocina no grupo obesidade (EU+ vs OB +,  $p = 0,0004$ ).

Seguindo a mesma tendência, pacientes nos SRAG, a concentração plasmática da IL-1 $\beta$ , foi estatisticamente significativa tanto pela infecção viral quanto pela obesidade (OB- vs OB+  $p=0,0234$ , EU + vs OB+  $p=0,0004$ ).

A gravidade, medida pela interação entre os grupos SG com SRAG, foi avaliada. Mostrando que para essa citocina, não houve interação. Cabe justificar que a diferença estatística ilustrada na figura C, presente no grupo com sobrepeso, ocorreu devido à pouca quantidade de pacientes presentes nesse grupo, e do pouco quantitativo de amostras que expressaram a IL-1 $\beta$  (apenas 4 amostras).

Figura 10 - Concentração de Interleucina 1 $\beta$ . **A)** IL-1 $\beta$  estratificado por IMC, entre controles e casos leves, com síndrome gripal; **B)** IL-1 $\beta$  estratificado por IMC, entre controles e casos graves, com síndrome respiratória aguda grave; **C)** Comparação IL-1 $\beta$  entre síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave.



Fonte: Própria Autora (2023).

Figuras A, B, C foram calculadas pelo teste de Anova *Two Way* com *post-hoc* de *Tukey*. \* Indica diferenças significativas nas comparações intergrupos (positivos com negativos) para avaliar o efeito da infecção viral. EU- com EU+, SOB- com SOB+, OB- com OB+. # Denota diferença significativa intragrupo (apenas positivos) para avaliar o efeito do IMC, EU+ com OB+, EU+ com SOB+,  $p < 0,05$ .

EU- = eutrófico negativo (controle), SOB- = sobrepeso negativo (controle), OB- = obeso negativo (controle).

EU+ = eutrófico positivo COVID-19, SOB+ = sobrepeso positivo COVID-19, OB+ = obeso positivo COVID-19.

SG= Síndrome Gripal (manifestações leves/moderadas); SRAG= Síndrome Respiratória Aguda Grave (manifestações graves).

### 5.3.2 IL – 6

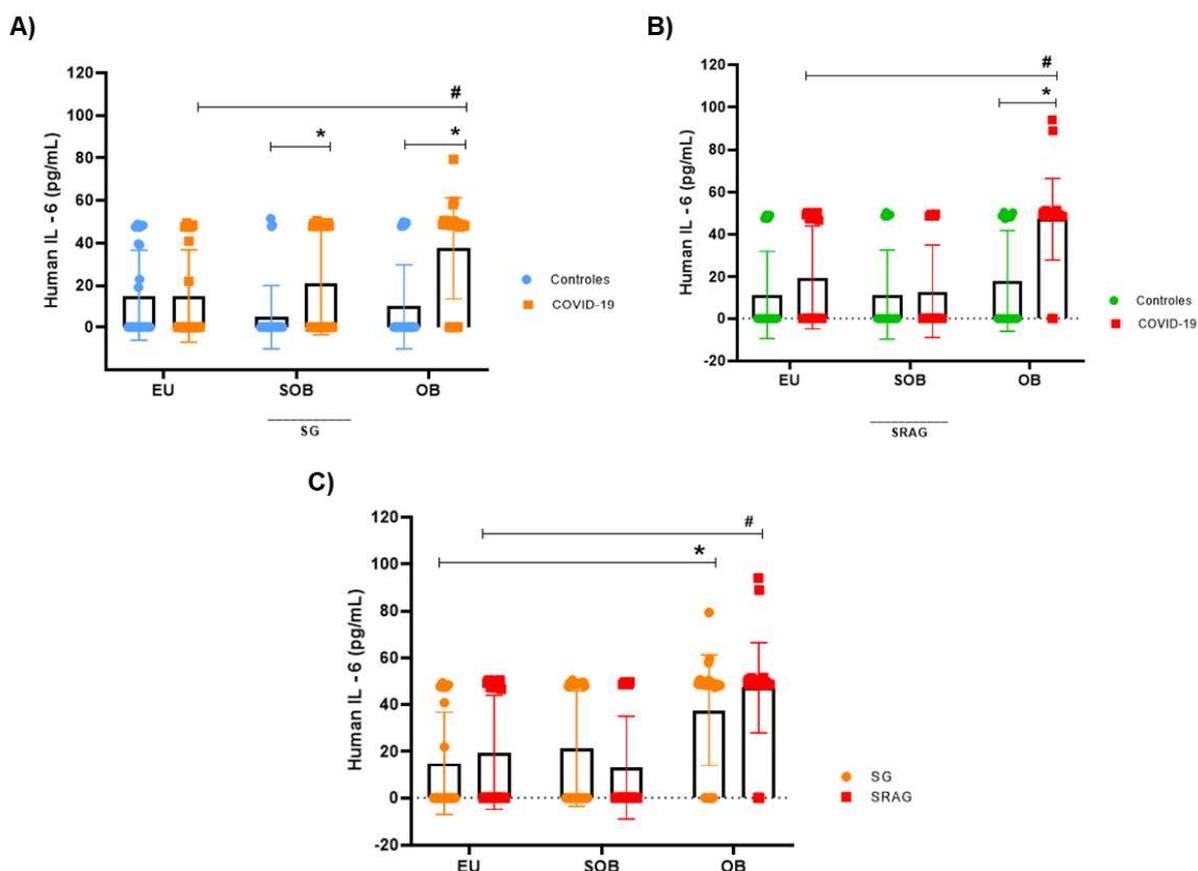
Ao avaliarmos a concentração da interleucina 6 (IL-6), (figura 11 A,

B, C), nos pacientes SG, observamos aumento no intergrupo sobrepeso (SOB - vs SOB +,  $p=0,003$ ) e obeso (OB- vs OB +,  $p<0,0001$ ), em comparação aos seus respectivos controles. Para os eutróficos, não foi observada diferença. No intragrupo, percebemos que houve diferença estatística ao comparar apenas os SG positivos (EU+ vs OB+,  $p=0,0003$ ).

Diferença que, seguiu a mesma tendência nos pacientes com SRAG. Com diferenças intergrupos (OB- vs OB +,  $p<0,0001$ ) e intragrupos, para aqueles com obesidade (EU+ vs OB+,  $p<0,0001$ ).

A comparação entre a gravidade, mostrou diferenças no grupo SG (EU vs OB,  $p=0,002$ ), e no SRAG (EU vs OB,  $p<0,0001$ ). Indicando que a relação positiva entre o novo coronavírus e a composição corporal, converge para aumento da citocina pró-inflamatória, IL-6.

Figura 11 - Concentração de Interleucina 6. A) IL-6 estratificado por IMC, entre controles e casos leves, com síndrome gripal; B) IL-6 estratificado por IMC, entre controles e casos graves, com síndrome respiratória aguda grave; C) Comparação IL-6 entre síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave.



Fonte: Própria Autora (2023).

Figuras A, B, C foram calculadas pelo teste de Anova *Two Way* com *post-hoc* de *Tukey*. \* Indica diferenças significativas nas comparações intergrupos (positivos com negativos) para avaliar o efeito da infecção viral. EU- com EU+, SOB- com SOB+, OB- com OB+. # Denota diferença significativa intragrupo (apenas positivos) para avaliar o efeito do IMC, EU+ com OB+, EU+ com SOB+,  $p < 0,05$ .

EU- = eutrófico negativo (controle), SOB- = sobrepeso negativo (controle), OB- = obeso negativo (controle).

EU+ = eutrófico positivo COVID-19, SOB+ = sobrepeso positivo COVID-19, OB+ = obeso positivo COVID-19.

SG= Síndrome Gripal (manifestações leves/moderadas); SRAG= Síndrome Respiratória Aguda Grave (manifestações graves).

### 5.3.3 TNF

O TNF é uma citocina que possui papel importante na inflamação e na resposta aguda em infecções, por isso foi realizada sua dosagem na população estudada.

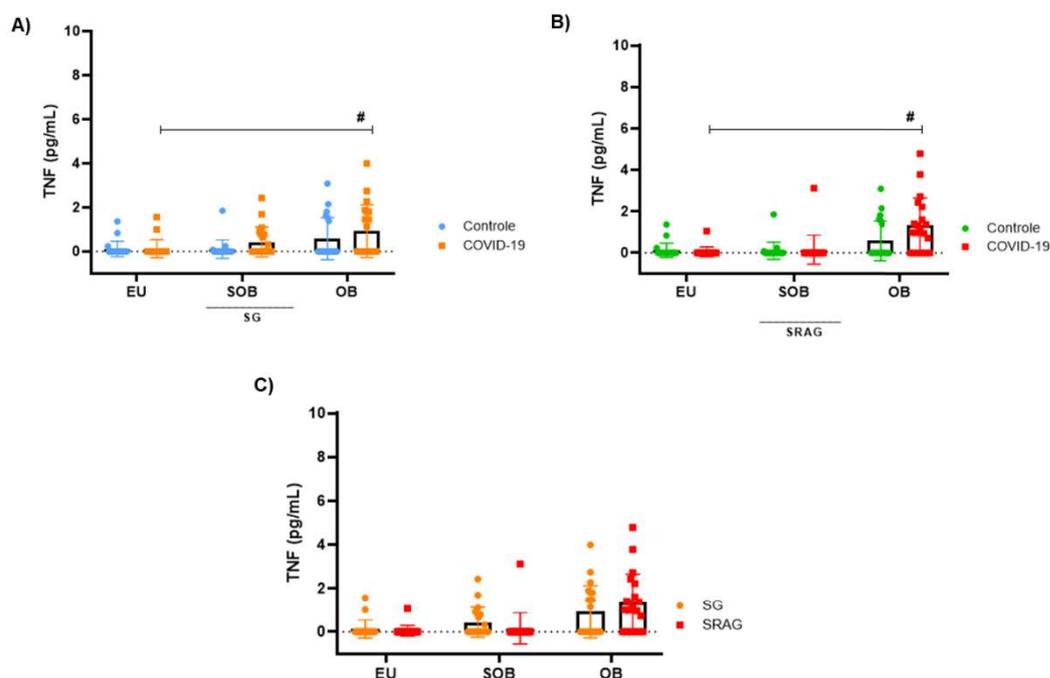
Os resultados mostram que essa citocina não apresentou-se diferente, na comparação intergrupo para os SG ( $p = 0,17$ , teste ANOVA two-way), e para os SRAG ( $p = 0,30$ , teste ANOVA two-way) (figura 12A).

De forma interessante, na análise intragrupo, observamos diferença estatística. Nos leva a sugerir que, o IMC e sua inflamação de baixo grau alteram a concentração plasmática do TNF ( $p = 0,72$ , teste ANOVA two-way) e da SG ( $p = 0,55$ , teste ANOVA two-way) (figura 12B).

Diferença que foi diluída na comparação da gravidade. A figura 12 C, mostra uma tendência de aumento crescente de acordo com IMC e a infecção viral, no entanto, não observamos diferença estatística.

É possível sugerir até aqui que o eixo SRAA está sofrendo desequilíbrio. A ECA2 em condições normais atua como limitadora da expressão de citocinas pró-inflamatórias, pela ativação da via alternativa. Ocorre que, nossos achados convergem no aumento das citocinas pró-inflamatórias IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF, na infecção pela COVID-19 no paciente obeso, o que nos leva a pensar que, possivelmente a expressão do eixo ECA2/Ang (1-7) esteja reduzida, pela inflamação exacerbada presente.

Figura 12 - Concentração de Fator de Necrose Tumoral (TNF). A) TNF estratificado por IMC, entre controles e casos leves, com síndrome gripal; B) TNF estratificado por IMC, entre controles e casos graves, com síndrome respiratória aguda grave; C) Comparação TNF entre síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave.



Fonte: Própria Autora (2023).

Figuras A, B, C foram calculadas pelo teste de Anova *Two Way* com *post-hoc* de *Tukey*. \* Indica diferenças significativas nas comparações intergrupos (positivos com negativos) para avaliar o efeito da infecção viral. EU- com EU+, SOB- com SOB+, OB- com OB+. # Denota diferença significativa intragrupo (apenas positivos) para avaliar o efeito do IMC, EU+ com OB+, EU+ com SOB+,  $p < 0,05$ .

EU- = eutrófico negativo (controle), SOB- = sobrepeso negativo (controle), OB- = obeso negativo (controle).

EU+ = eutrófico positivo COVID-19, SOB+ = sobrepeso positivo COVID-19, OB+ = obeso positivo COVID-19.

SG= Síndrome Gripal (manifestações leves/moderadas); SRAG= Síndrome Respiratória Aguda Grave (manifestações graves).

### 5.3.4 IL – 10

A concentração plasmática da IL-10 (figura 13 A, B, C, D, E) apresentou diferenças na comparação intergrupo, SG (OB- vs OB+,  $p < 0,0001$ ) e SRAG (OB- vs OB+,  $p < 0,007$ ), mostrando que a infecção viral diminuiu a expressão da citocina anti-inflamatória IL-10, de forma importante nos pacientes.

No intragrupo, tanto no SG ( $p = 0,997$ ), quanto no SRAG (0,721), não apresentaram diferenças estatísticas.

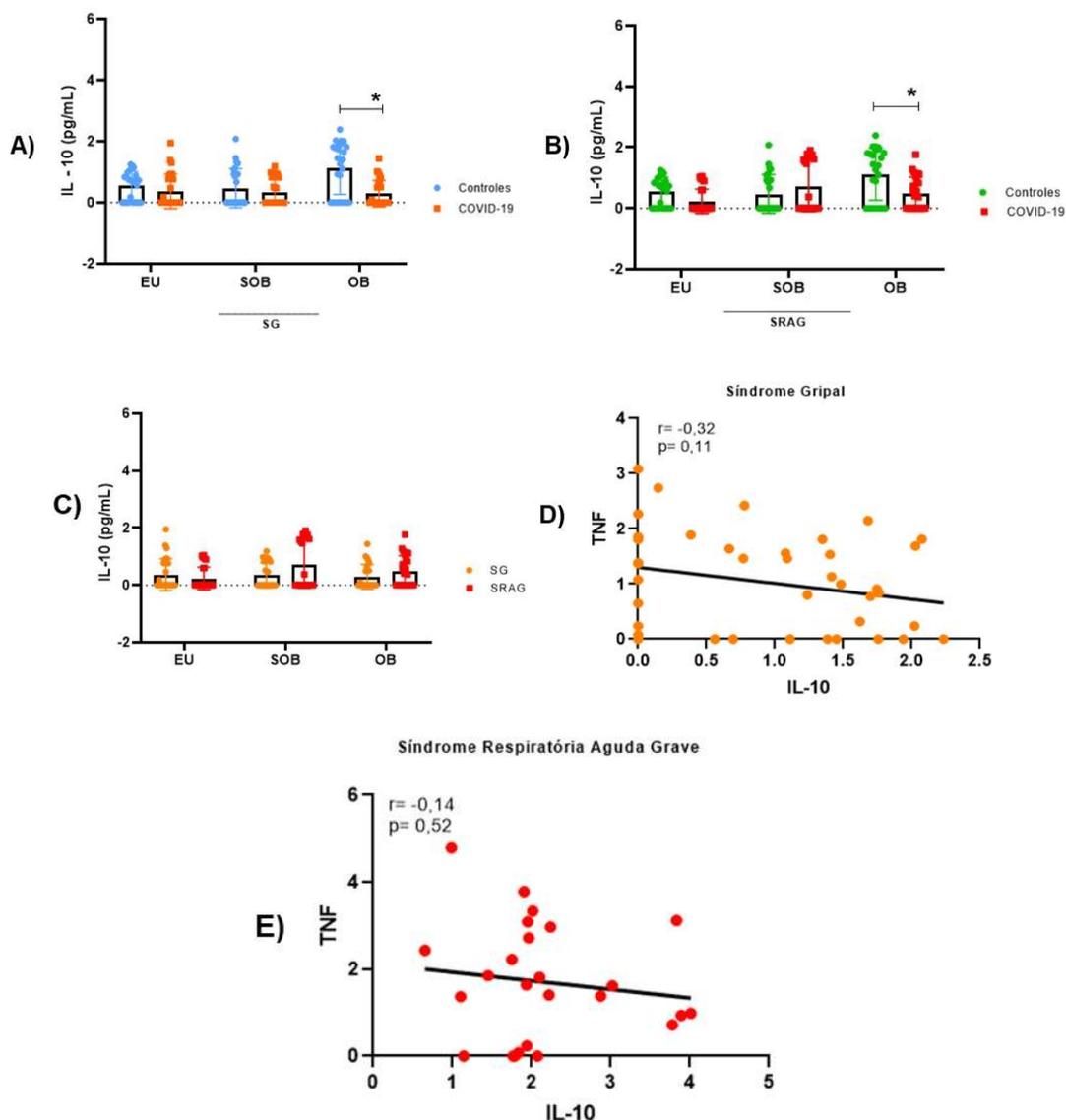
Os pacientes com SG e SRAG com obesidade, apresentaram

menor expressão da citocina em relação ao seu controle (SG,  $p=0,003$ ; SRAG,  $p=0,002$ ).

Realizamos uma correlação de Pearson, para compreender uma possível atuação inversa entre TNF e IL-10. Nossos gráficos (Figura 13 D, E) evidenciam uma correlação negativa fraca, mas que mostra uma tendência de inversão, na qual a citocinas efetora inflamatória, TNF, está mais expressa, em detrimento à IL-10, anti-inflamatória.

Resultados que nos levam a inferir que, a ação anti-inflamatória da IL-10, não foi capaz de suprimir adequadamente a hipercitocinemia, induzida pela relação entre COVID-19 e obesidade.

Figura 13 - Concentração de Interleucina 10. **A)** IL-10 estratificado por IMC, entre controles e casos leves, com síndrome gripal; **B)** IL-10 estratificado por IMC, entre controles e casos graves, com síndrome respiratória aguda grave; **C)** Comparação IL-10 entre síndrome gripal e síndrome respiratória aguda grave; **D)** Correlação de Pearson entre os níveis de TNF e IL-10 nos pacientes com síndrome gripal; **E)** Correlação de Pearson entre os níveis de TNF e IL-10 nos pacientes com síndrome respiratória aguda grave.



Fonte: Própria Autora (2023).

Figuras A, B, C foram calculadas pelo teste de Anova *Two Way* com *post-hoc* de *Tukey*. \* Indica diferenças significativas nas comparações intergrupos (positivos com negativos) para avaliar o efeito da infecção viral. EU- com EU+, SOB- com SOB+, OB- com OB+. # Denota diferença significativa intragrupo (apenas positivos) para avaliar o efeito do IMC, EU+ com OB+, EU+ com SOB+,  $p < 0,05$ .

Figuras D, E, foram calculadas pela Correlação de *Pearson*.

EU- = eutrófico negativo (controle), SOB- = sobrepeso negativo (controle), OB- = obeso negativo (controle).

EU+ = eutrófico positivo COVID-19, SOB+ = sobrepeso positivo COVID-19, OB+ = obeso positivo COVID-19.

SG= Síndrome Gripal (manifestações leves/moderadas); SRAG= Síndrome Respiratória Aguda Grave (manifestações graves).

#### **5.4 Ang II: Aumento da concentração plasmática e relação positiva obesidade e COVID-19**

Por fim, como último objetivo deste estudo, realizamos a dosagem dos níveis plasmáticos da Ang II, principal peptídeo efetor no processo inflamatório, para avaliar sua relação com a gravidade dos pacientes obesos com a COVID-19 (Figura 14 A, B, C, D).

Foram realizadas três (3) comparações estatísticas, pelo teste Anova *Two-Way*. Para compreender a expressão da Ang II e a influência sofrida pela infecção viral, com as comparações intergrupos: EU- com EU+, OB- com OB+. Seguida pela análise comparativa intragrupo, para avaliar se a Ang II sofreu alterações à medida que a composição corporal aumentou, pela comparação: EU+ com OB+. E por último, comparação da gravidade, comparando SG com SRAG, e seus índices de massa corporal.

Na figura 14 (A), foi feita comparação intergrupo, dos pacientes SG. Os dados mostram que nos indivíduos eutróficos (EU- com EU+), apesar de uma discreta tendência de aumento por influência da infecção viral, não houve diferença estatística na expressão da Ang II.

De forma interessante, respondendo a hipótese deste estudo, houve aumento da Ang II, estatisticamente significativo nos pacientes do grupo SG, com obesidade (OB- com OB+,  $p = 0,018$ ). Sugerindo que, nesses indivíduos com composição corporal de obesos, a infecção pelo SARS-COV-2, exerceu influência sobre a expressão da Ang II plasmática.

Resultados que seguiram a mesma tendência nos pacientes graves, SRAG, para as mesmas comparações (Figura 14 B). Mostrando ausência de diferença nos pacientes eutróficos (EU- com EU+), e elevação na concentração de Ang II, quase duas vezes maior para os SRAG, com obesidade (OB- com OB+,  $p < 0,0001$ ).

Este resultado nos leva a inferir que a disfunção da via do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), é explicada pelo mecanismo de aumento da expressão de Ang II no plasma, devido a condição de hiper inflamação. Tal

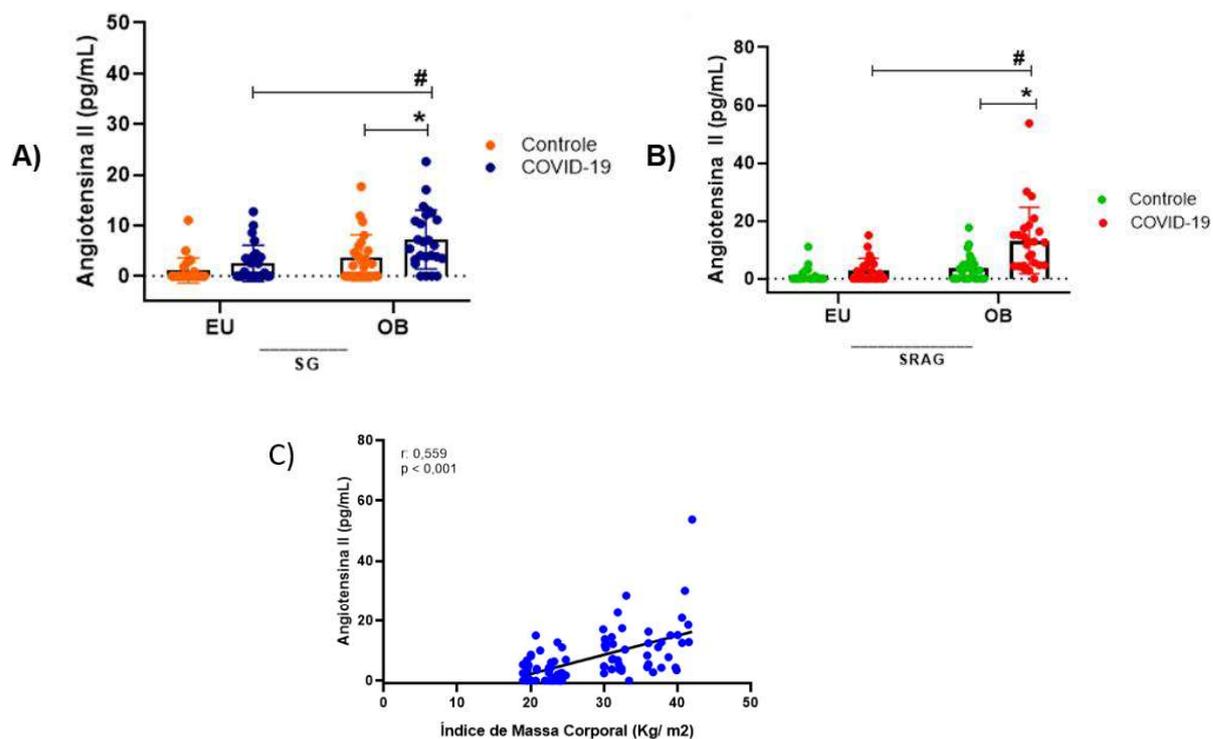
aumento reforça nossa hipótese de que pacientes obesos, tendem a desenvolver quadros clínicos mais graves durante a infecção pela COVID-19.

Confirmando a afirmação acima, na figura 15 E (Apêndice II), realizamos uma análise estatística de Anova *One Way*, comparando a expressão de Ang II apenas na condição de obesidade. A comparação entre os indivíduos controles, com SG obesos (OB- com SG OB+  $p= 0,003$ ), SRAG obesos (OB- SRAG OB+,  $p =0,002$ ), com os níveis de gravidade, (SG OB+ com SRAG OB+,  $= 0,0003$ ) foram estatisticamente significativos. Em todos os grupos com obesidade, independente da infecção viral, detectou-se aumento da Ang II plasmática, no entanto os níveis plasmáticos nos pacientes SRAG OB+ mostraram-se significativamente mais altos, ao comparar com seus o SG OB+ e OB-. Relação positiva da obesidade e da COVID-19, com a inflamação exacerbada no organismo humano.

Por fim, com intuito de afirmar se esse aumento da Ang II possui correlação com o excesso de massa corporal, realizamos a análise de Correlação de *Pearson* (Figura 14 C). Como esperado, nossos dados evidenciam uma correlação positiva ( $R = 0,5597$ ,  $p < 0,001$ ), de aumento crescente da concentração de Ang II, à medida que o IMC aumenta, nos pacientes infectados pela COVID-19.

Alterações que não foram presentes nos indivíduos eutróficos, mesmo quando apresentando a COVID-19 grave. Nossos resultados, corroboram com nossa hipótese, de que os níveis plasmáticos de Ang II estão significativamente mais elevados em pacientes com obesidade infectados pelo COVID-19, contribuindo para uma evolução mais severa da doença nesses pacientes. O aumento da Ang II detectada a níveis plasmáticos, pode se tornar potencial biomarcador prognóstico para auxiliar no manejo clínico desses pacientes.

Figura 14 - Dosagem plasmática de Angiotensina II. A) Indivíduos eutróficos e obesos com SG, comparados aos respectivos; B) Indivíduos eutróficos e obesos com SRAG, comparados aos respectivos; C) Correlação entre o IMC e concentração de Ang II.



Fonte: Própria Autora (2023).

Figuras A, B, foram calculadas pelo teste de Anova *Two Way* com *post-hoc* de *Tukey*. \* Indica diferenças significativas nas comparações intergrupos (positivos com negativos) para avaliar o efeito da infecção viral. EU- com EU+, SOB- com SOB+, OB- com OB+. # Denota diferença significativa intragrupo (apenas positivos) para avaliar o efeito do IMC, EU+ com OB+, EU+ com SOB+,  $p < 0,05$ .

Figuras C calculada pela Correlação de *Pearson*.

EU- = eutrófico negativo (controle), SOB- = sobrepeso negativo (controle), OB- = obeso negativo (controle).

EU+ = eutrófico positivo COVID-19, SOB+ = sobrepeso positivo COVID-19, OB+ = obeso positivo COVID-19.

SG= Síndrome Gripal (manifestações leves/moderadas); SRAG= Síndrome Respiratória Aguda Grave (manifestações graves).

## 6. DISCUSSÃO

Este estudo investigou a associação dos níveis plasmáticos do peptídeo Ang II, atividade das citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, nos indivíduos infectados pela COVID-19 e estratificados pelo índice de massa corporal (IMC).

Nossos principais achados evidenciam alteração do perfil demográfico, laboratorial, citocinas e da expressão da Ang II, convergindo na condição de hiperinflamação e maior gravidade, nos pacientes com obesidade. Este é o primeiro estudo a investigar as concentrações plasmáticas do peptídeo Ang II, em indivíduos com diferentes composições corporais, durante diversas manifestações clínicas da infecção viral.

Corroborando à nossa hipótese, KUTZ et al. (2021), mostraram em pacientes infectados pela COVID-19, alteração do SRAA, aumento da Ang II e diminuição especialmente na Ang (1–7), como elemento protetor nos pacientes. CAMARGO e colaboradores (2022), abordaram pacientes graves e críticos, identificando aumento dos níveis sanguíneos de Ang II, sem considerar o índice de massa corporal como possível influenciador no pior desfecho clínico. Porém seus achados foram criticados por VAN LIER; KOX; PICKKERS (2022) por analisar apenas pacientes hospitalizados graves, sem outras variáveis. RIEDER e colaboradores (2021), HENRY e colaboradores (2020) compararam pacientes controle a pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, e avaliaram alteração na via SRAA, sem considerar a gravidade da doença e os desfechos clínicos, diante disso os estudos apresentaram resultados controversos, não conseguindo encontrar aumento nos níveis plasmáticos de Ang II, apesar de uma discreta tendência. Em contrapartida, VALLE-MARTINS e colaboradores (2021), demonstraram alterações não clássicas da via SRAA, com destaque para o aumento nas concentrações de Ang 1-7 em detrimento à via clássica da Ang II, como possíveis agravantes nos indivíduos infectados pela COVID-19.

Como resultado disso, observamos aumento significativo na concentração plasmática de Ang II em indivíduos obesos com diagnóstico positivo para COVID-19. O SRAA é regulado negativamente pela obesidade e pelo vírus SARS-COV-2, convergindo na condição de hiperinflamação e maior gravidade da doença (KUTZ et al., 2021; REINDL-SCHWAIGHOFER et al. (2021). Kutz et

al. (2021) pesquisaram elementos do SRAA em pacientes com COVID-19 e mostraram diminuição do SRAA, especialmente na Ang (1–7), como elemento protetor. Efeito mediado pela redução da biodisponibilidade da ECA2 que está ligada ao SARS-COV-2, causando um desequilíbrio imune-inflamatório, com hiperatividade dos níveis de Ang II e das citocinas pró-inflamatórias, juntos responsáveis pela pior evolução na COVID-19 (CAMARGO et al., 2022; HENRY et al., 2020).

O tecido adiposo é um órgão endócrino que produz uma ampla gama de adipocinas, a partir de adipócitos e/ou da fração vascular estromal imune/não hematopoiética (SVF), que afetam uma série de processos fisiológicos envolvidos na regulação do equilíbrio imune inflamatório (DELANEY et al., 2022; FANTUZZI, 2005; TRIM et al., 2017).

Já é bem estabelecido na literatura, a disfunção metabólica e inflamatória provocada pelo aumento no índice de massa corporal. Atrelado a isso, diversos estudos mostraram a incidência significativa da COVID-19 em pessoas com obesidade, afetando a gravidade para doença (PASQUARELLI-DO-NASCIMENTO et al., 2020; Richardson et al., 2020).

PASQUARELLI-DO-NASCIMENTO e colaboradores (2020) mostraram no seu trabalho uma comparação sobre o perfil de indivíduos com susceptibilidade de ser afetado pelo SARS-COV-2. Indivíduos eutróficos, com distribuição corporal considerada hígida apresentam ativação adequada e equilíbrio do eixo SRAA (ECA/Ang II E ECA2/Ang 1-7/MAS/MRGD), respostas antivirais imunes eficazes e redução dos sintomas respiratórios. Respostas totalmente contrárias aos indivíduos com obesidade, que apresentam ativação excessiva do eixo SRAA, favorecendo alta expressão de ECA2 e baixa disponibilidade de Ang (1-7), diminuição das respostas imunes contra vírus, em especial os coronavírus, e presença de depósitos de tecido adiposo nas vias aéreas, causando fibrose pulmonar (MAIER et al., 2018; PASQUARELLI-DO-NASCIMENTO et al., 2020).

Para compreender a multicausalidade da obesidade e COVID-19, é preciso conhecer o perfil demográfico da população estudada. Observamos maior incidência da COVID-19 foi nos indivíduos com obesidade, do sexo feminino, idade média de 45 anos e cor branco, preta. Os boletins epidemiológicos

apresentaram um perfil semelhante na população brasileira (ARAÚJO et al., 2020; LIMA et al., 2020; SILVA et al., 2021), com exceção da idade, que mostrava que pessoas idosas eram mais acometidas pela doença, notavelmente, tanto o envelhecimento como a obesidade partilham inúmeras funções, incluindo aumento da inflamação crónica e doenças metabólicas (HECKSHER, 2022).

Tais achados podem ser explicados pelo período no qual foi realizado o estudo, no qual apenas pessoas em idade economicamente ativa saíam de casa para trabalhos, enquanto crianças e idosos estavam em isolamento (HECKSHER, 2022).

Dois estudos de regressão logística analisaram sexo, idade, IMC, etnia, escolaridade, tabagismo e número de agrupamentos de comorbidade, mostrando não haver associação entre tais variáveis e COVID-19 (WOOLFORD et al., 2020). No entanto, ASFAHAN e colaboradores demonstraram que o IMC e a existência de comorbidades associavam-se diretamente às taxas de mortalidade (ASFAHAN et al. 2020).

A variável saturação de oxigênio, ao ser comparada com o IMC, evidenciou que a infecção viral atrelada à obesidade reduziu a capacidade pulmonar dos pacientes. Corroborando à nossa hipótese, uma explicação plausível para isso é que o SARS-CoV-2, mais precisamente a proteína *Spike* (S), se liga ao receptor ECA2, alterando a biotransformação na via, e expressão da Ang II (MALIK et al., 2021; SANCHIS-GOMAR et al., 2020). Esta por si só, gera vasoconstrição dos alvéolos pulmonares, conseqüente diminuição da saturação de oxigênio. Nos pacientes obesos, isso se intensifica, quanto mais tecido adiposo mais receptores ECA2, maior biodisponibilidade de entrada do coronavírus na célula hospedeira. Como resultado, o paciente obeso com a COVID-19 apresenta dessaturação e/ou hipóxia tecidual, levando a complicações maiores (LIM et al., 2020; MALIK et al., 2021; SANCHIS-GOMAR et al., 2020).

Os parâmetros hemodinâmicos, pressão arterial sistólica, diastólica não se alteraram. Explicado devido a muitos possuírem comorbidades de base, o que gerou mecanismo de adaptação fisiológica dos valores pressóricos. No entanto, a frequência cardíaca em repouso se manteve aumentada, podendo indicar uma

taquicardia sinusal (WASIM et al., 2020). Essa elevação é explicada por muitos trabalhos devido à maior ativação e desequilíbrio do SRAA e a tempestade de citocinas pró-inflamatórias (SAEED et al., 2021; WASIM et al., 2020). Independente do IMC, o coronavírus podem transformar indivíduos normotensos e hipertensos, devido à alteração na via SRAA. Situação que não ocorreu nos nossos resultados, para os grupos com obesidade, devido às alterações gradativas e constantes na via inflamatória, mecanismo adaptativo (HAMET et al., 2021).

Em relação às alterações hematológicas laboratoriais apresentadas pelos pacientes do estudo, o grupo com obesidade apresentou diferenças em relação aos demais (eutrófico e sobrepeso). A leucocitose, linfopenia e neutrofilia corroboram com a revisão sistemática apresentada por COSTA et al. (2022), preditores de gravidade nos pacientes, associados ao desequilíbrio imune-inflamatório causado pela infecção (COSTA et al., 2022; HUANG et al., 2020). Essa redução da função imune nos pacientes obesos faz com que macrófagos e linfócitos não consigam desempenhar sua função de defesa, por isso são mais suscetíveis à gravidade (HAMET et al., 2021).

Em paralelo, a relação neutrófilo/linfócito (NRL), mostrada, é um importante preditor de gravidade clínica para COVID-19. Mensurada pela divisão da contagem absoluta de neutrófilos, pela contagem absoluta de linfócitos, é um indicador simples, feito nos ambientes hospitalares e unidade de terapia intensiva (UTI). Nossos resultados confirmam (Gráfico 3F), onde os maiores índices da razão N/L foram de pacientes que vieram a óbito (LIU et al., 2020; ZHANG et al., 2020). LIU et e colaboradores (2020), trazem como critérios de estratificação que, valores acima de 4,45 mil/ $\mu$ l, são considerados importantes medidas independentes, associadas à taxa de mortalidade.

A tabela 2, os principais achados ilustraram que a idade avançada, os sintomas característicos do coronavírus, comorbidades de base, e até mesmo o nível de atividade física, associam-se com fatores de risco independentes, para aumento dos óbitos na população estudada. SILVA et al. (2021) confirmam nossos achados, mostrando associação sobre os parâmetros IMC, no qual indivíduos com sobrepeso e obesidade, com médias de idade mais avançadas

e comorbidades pré-existentes, possuíam correlação direta com maior gravidade da doença.

Um estudo clínico, realizado centro chinês de controle e prevenção de doenças, mostrou que pacientes com comorbidades cardiovasculares e/ou metabólicas, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes *mellitus* (DIA), dislipidemias, possuíam 7,3% mais chances de desenvolver as formas graves/críticas e piores desfechos, quando acometidos pelo coronavírus (CHENG et al.; 2020; HUANG et al., 2020; WANG et al., 2020; ZHOU et al., 2020).

Por isso, o Ministério da Saúde (MS), tão logo declarou situação de pandemia, estabeleceu critérios de populações vulneráveis à infecção pelo SARS-COV-2. Encaixando-se nos critérios indivíduos obesos, hipertensos, diabéticos, asmáticos, com doenças pulmonares, em tratamentos quimioterápicos, bem como idosos (BRANDÃO et al., 2020).

Estudar a associação entre vírus respiratórios com a obesidade é uma crescente desde 2009, época do surto de H1N (DÍAZ et al., 2009). A literatura trás que pessoas com índice de massa corporal correspondente ao sobrepeso e obesidade, são mais propensas à infecção por vírus respiratórios (DÍAZ et al., 2009).

Cenário que se repetiu na pandemia, na qual pessoas com sobrepeso e/ou obesidade foram hospitalizadas com mais frequência, por maior período, necessitaram de suporte intensivo em UTI's e muitos tiveram piores desfechos, como óbito (RICHARDISON et al., 2020; ZHOU et al., 2021).

Estado inflamatório crônico de baixo grau, a obesidade causa disfunção imune, que associada ao aumento da replicação do coronavírus, pela disponibilidade dos receptores. Fatores que corroboram para o agravamento de indivíduos com essa condição e infectados pelo SARS-COV-2 (DIXON; PETERS, 2018).

Indo de encontro à literatura, nossos achados mostraram que a adiposidade visceral pode ser um importante fator biomarcador de risco para a gravidade em indivíduos infectados pela COVID-19. Em razão da sua

superativação imune, liberação da enzima conversora de Ang II, participação na tempestade de citocinas, hipercoagulabilidade, e redução nas defesas antioxidantes, esses indivíduos estão associados a piores desfechos (BRIAND et al., 2023; DOHERTY et al., 2021; PERPIÑAN et al., 2022).

Modificações nas vias metabólicas, além das cardíacas, corroboram aos nossos achados. Os adipócitos maduros, entendidos como células de gordura, são classificados em brancos (TAB), marrons (TAM) e bege (NAOMI et al., 2023; PEREZ-TORRES et al., 2021). Os tecidos, independente da sua composição, possuem rica fonte de adipócitos, e também receptores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (JIANG et al., 2023).

O mecanismo de ação inicia pelo armazenamento dos adipócitos, biotransformado em triglicerídeos (NAOMI et al., 2023; PEREZ-TORRES et al., 2021). As células sofrem hipertrofia, desregulação da oxidação dos ácidos graxos essenciais pelas apolipoproteínas, com predomínio das de baixa densidade, e da peroxidação lipídica. Acumulados especialmente na área visceral do corpo, geram perturbação do equilíbrio metabólico, maior síntese de adipocinas pró-inflamatórias, como a resistina, leptina e menor ação anti-inflamatória, da adiponectina (TAN; NORHAIZAN; LIEW, 2018).

Essa inflamação, afeta a imunidade inata, pela inibição da ativação dos macrófagos, anticorpos neutralizantes e células T de memória (ZHOU et al., 2021). Infectado pelo vírus, o organismo deste indivíduo sofrerá uma hiperativação do sistema de defesa, na tentativa de combater o vírus citocinas antivirais IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF (NAOMI et al., 2023; PAICH et al., 2013; PEREZ-TORRES et al., 2021; TAN; NORHAIZAN; LIEW, 2018; WATANABE et al., 2020).

Essa tempestade de citocinas, nos mostra que o perfil de gravidade do indivíduo é potencializado à medida que o seu IMC aumenta. Achados que são suportados por diversos estudos, em animais comparando o perfil inflamatório de eutróficos e obesos, e sua expressão na cascata inflamatória (BRIAND et al., 2018; 2021; 2022; PORTO et al., 2021; SÊNCIO et al., 2022).

De forma interessante, a interleucina 10 (IL-10) esteve inversamente proporcional às pró-inflamatórias IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF. A literatura elenca que essa

disfunção é considerada forte preditor de gravidade. Uma possível explicação é que com o desequilíbrio no eixo clássico do SRAA, teremos mais Ang II circulante, em detrimento da Ang (1-7) *MAS/MRGD*, via alternativa, e consequentemente, menor produção da citocina anti-inflamatória (DHAR et al., 2021; MOLL-BERNARDES, et al., 2021).

Em adição, demonstramos uma correlação inversa entre os níveis elevados de TNF e a redução da IL-10 nos pacientes obesos graves (VARCHETTA et al., 2020). A obesidade pode ser entendida como a causa primária, enquanto as outras comorbidades podem ser secundárias a ela. Na condição de obesidade, o tecido adiposo que se encontra disfuncional, atua no processo inflamatório, tanto local, quanto sistêmico, liberando citocinas pró-inflamatórias (LIU et al., 2021). Por isso, compreender sobre a fisiopatologia das comorbidades, identificação de marcadores laboratoriais, torna-se fundamental na tomada de decisão do manejo clínico dos pacientes (HUANG et al., 2020).

Diversos autores questionam o aumento da Ang II, e a associam a uma descompensação orgânica do paciente gravemente enfermo. Segundo eles, os aumentos da Ang II não podem ser levados em consideração, pelo contexto clínico (VALLE-MARTINS et al., 2021; VAN LIER; KOX; PICKKERS, 2022). No entanto, nosso estudo refuta essa afirmação, pois a presença de pacientes com comorbidades de base nos grupos amostrais, e a ausência de alterações hemodinâmicas e dos valores de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), dilui esse viés. Por não apresentarem descompensação.

De forma interessante, os níveis plasmáticos de Ang II nos pacientes obesos com infecção pelo coronavírus foram significativamente maiores do que os dos indivíduos controles negativos. Ilustrando que o principal mecanismo efetor para agravamento clínico dos pacientes obesos com a COVID-19 é o desequilíbrio, com tendência de aumento da via clássica inflamatória ECA/AngII/AT1.

No estudo sobre Ang (1-7) *MAS/MRGD*, realizado pelo nosso grupo de pesquisa, MOREIRA e colaboradores (2023) demonstram que a expressão gênica de Ang (1-7) e dos receptores *MAS/MRGD* estava reduzida na população de pacientes obesos, com as formas da COVID-19 leve e grave. Enquanto na

população de pacientes eutróficos, de mesmas classificações de gravidade, essa via foi estatisticamente mais alta (MOREIRA, 2023 [Dissertação]).

Estudos realizados por LIU et al. (2020), WU et al. (2020), CAMARGO et al. (2022), também evidenciam aumento da Ang II no sangue de pacientes com infecção viral. Achados que convergem a nossa afirmação.

AGHILI et al. (2021), AKSOY; KARADAG; WOLLINA (2020), realizaram revisões sistemáticas sobre os mecanismos por trás da tempestade de citocinas, alteração do eixo Renina-Angiotensina-Aldosterona e o estado nutricional de pacientes. Os resultados encontrados concluem forte associação entre alteração da via ECA/AngII nos pacientes com as manifestações leves da COVID-19.

O aumento da Ang II plasmática da via clássica, e da ausência de oposição da via alternativa Ang (1-7)/MAS/MRGD (MOREIRA, 2023 [Dissertação], são o mecanismos por trás da condição de hiperinflamação e gravidade dos pacientes obesos infectados pela COVID-19 (MAGALHÃES et al., 2020; PUCCI et al., 2021).

Mediante o exposto, compreende-se a relação positiva dos nossos achados. Explicada por mecanismos de inflamação exacerbada, advindas do sistema metabólico, imune e SRAA, e maior estresse oxidativo celular (JIANG et al., 2023; NAOMI et al., 2023; PEREZ-TORRES et al., 2021; TAN; NORHAIZAN; LIEW, 2018).

O excesso de ativação da via clássica é a produção de Ang II pela ECA, capaz de alterar parâmetros clínicos, laboratoriais e o desfecho clínico dos pacientes com COVID-19. O comentário geral de VAN LIER; KOX; PICKKERS (2022) e de RIEDER et al. (2021), discordam de tais afirmações, relatando que o aumento da Ang II se associa a descompensação da hemodinâmica dos pacientes.

Refutando essa afirmação, CAMARGO et al. (2022), HENRY et al., (2020), LIU et al., (2020) detectaram aumento na concentração da Ang II, uma pequena amostra de pacientes graves hospitalizados com COVID-19 (CAMARGO et al., 2022; HENRY et al., 2020; LIU et al., 2020).

O diferencial do nosso estudo é que buscamos anular todos os possíveis vieses. Analisando desde pacientes eutróficos, sobrepesos e obesos, nos

diferentes quadros clínicos, desde leves (SG) a graves (SRAG). Conseguimos captar a diferença e aumento da Ang II nos pacientes obesos, desde quadros leves a graves. O que não foi manifestado nos pacientes eutróficos/sobrepesos.

É de suma importância estudos sobre a investigação do sistema SRAA, na era da COVID-1. Apesar de diversas pesquisas, ainda são escassas as que avaliaram a ligação entre a gravidade clínica em pacientes obesos com COVID-19 e o desequilíbrio na via do sistema renina-angiotensina como um potencial preditor dessa gravidade, por isso nosso estudo traz uma elucidação importante, diante de tal lacuna.

## **7. CONCLUSÃO**

Como conclusão do nosso estudo, foram encontradas que o perfil sociodemográfico de maior gravidade pela COVID-19 na população estudou foram de pacientes de ambos os sexos, com idades médias de 45 anos, cor branca e preta, índices de massa corporal para obesidade, sem alterações dos parâmetros hemodinâmicos das pressões arteriais sistólicas e diastólicas e sedentários. Os principais sintomas apresentados foram tosse, anosmia e dessaturação de oxigênio, com e sem comorbidades de base. No perfil laboratorial apresentando alteração de leucócitos, linfócitos, neutrófilos e da razão de gravidade N/L.

Em relação à dosagem de citocinas inflamatórias, foi demonstrado aumento na expressão das IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF e redução da IL-10 anti-inflamatória, nos pacientes obesos com a SG, e ainda mais alterado nos com SRAG. Diante disso, conseguimos captar a expressão da Ang II nos indivíduos obesos sem a COVID-19, concentração elevada da Ang II atrelada aos pacientes com a COVID-19, na Síndrome Gripal, e quase duas vezes mais alta nos com SRAG. Evidenciando que a condição de obesidade altera o perfil inflamatório da via do SRAA durante a infecção pela COVID-19. Tais achados culminaram no óbito de 10 (10%) dos pacientes, sendo que a maior taxa 6 (6%), dentro dos pacientes com obesidade e a SRAG.

Para tanto, nossos achados demonstram relação positiva da obesidade e elevação das concentrações de Ang II, nos pacientes infectados pela COVID-19. Causado pelo *feedback* negativo na via clássica, condição de hipercitocinemia, e piores desfechos clínicos.

Como perspectivas de continuidade do estudo, serão realizadas investigações de outros peptídeos da via do SRAA, tais como aldosterona, renina, a fim de elucidar outros parâmetros da via clássica. Bem como análise plasmática das adipocinas, leptina, adiponectina e resistina, sobre o perfil inflamatório e metabólico do indivíduo com obesidade.

A aplicabilidade clínica deste estudo se faz através do entendimento desses biomarcadores como úteis para prognóstico, manejo clínico e recuperação dos pacientes obesos com a COVID-19.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGHILI, S.M.M.; EBRAHIMPUR, M.; ARJMAND, B.; SHADMAN, B. Obesity in COVID-19 era, implications for mechanisms, comorbidities, and prognosis: a review and meta-analysis. **International Journal of Obesity**, v. 45, n. 5, p. 998-1016, 2021.

AKSOY, H.; KARADAG, A. S.; WOLLINA, U. Angiotensin II Receptors - Impact for COVID-19 Severity. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 6, 1 Nov. 2020.

ARAF, Y.; AKTER, F.; TANG, Y.D.; FATEMI, R. *et al.* Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. **Journal of Medical Virology**, v. 94, n. 5, p. 1825–1832, 2022.

AURIEMMA, R. S. *et al.* Metabolic syndrome in the era of COVID-19 outbreak: impact of lockdown on cardiometabolic health. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 44, n. 12, p. 2845–2847, 1 Dez. 2021.

BEDFORD, J. *et al.* COVID-19: towards controlling of a pandemic. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10229, p. 1015–1018, 28 mar. 2020.

BENVENUTO, D. *et al.* The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 4, p. 455–459, 1 abr. 2020.

BOLSONI-LOPES, A.; FURIERI, L.; ALONSO-VALE, M. I. C. Obesity and covid-19: a reflection on the relationship between pandemics. **Revista gaúcha de enfermagem**, v. 42, n. spe, p. e20200216, 2021.

BRAGA DE MELO, J. *et al.* Fatores de Risco Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas com Doença Arterial Coronariana. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, n. 1, p. 4–11, 2018.

BRANDÃO, S. C. S. *et al.* Severe COVID-19: understanding the role of immunity, endothelium, and coagulation in clinical practice. **Jornal vascular brasileiro**, v. 19, p. 1–11, 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CENTRO DE OPERAÇÕES DE EMERGÊNCIAS EM SAÚDE PÚBLICA. Protocolo de Manejo Clínico da Covid-19. **Ministério da Saúde**, v. 3, p. 1–28, 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO HOSPITALAR, D. E DE U. Plano de Contingência Nacional para Infecção Humana pelo novo Coronavírus COVID-19. **Ministério da Saúde**, v. 1, p. 1–50, 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Guia de vigilância epidemiológica: Emergência de saúde pública de importância nacional pela doença pelo coronavírus 2019 – COVID-19. **Ministério da Saúde**, Brasília, DF, 2022. 131 p.

BRIAND, F.X.; SOUCHAUD, F.; PIERRE, I. *et al.* Highly Pathogenic Avian Influenza A(H5N1) Clade 2.3.4.4b Virus in Domestic Cat, France, 2022. **Emerging Infectious Diseases - CDC**, v. 29, n. 8, p. 1696-1698, 2023.

BRIAND, J.; BEHAL, H.; CHENIVESSE, C.; WÉMEAU-STERVINO, L. *et al.* The

1-minute sit-to-stand test to detect exercise-induced oxygen desaturation in patients with interstitial lung disease. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**, v. 12, n. 1753466618793028, 2018.

BRIAND, F. X.; NIQUEUX, E.; SCHMITZ, A.; MARTENOT, C. et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N8) virus spread by short- and long-range transmission, France, 2016–17. **Emerging Infectious Diseases**, v. 27, n. 2, p. 508–516, 2021.

BURRELL, L. M. et al. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. **Trends in endocrinology and metabolism: TEM**, v. 15, n. 4, p. 166–169, Maio 2004.

BUSATTO, G. F. et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): a protocol for a multidisciplinary prospective observational evaluation of a cohort of patients surviving hospitalization in Sao Paulo, Brazil. **BMJ Open**, v. 11, n. 6, p. e051706, 1 jun. 2021.

CAMARGO, R.L. et al. Plasma Angiotensin II Is Increased in Critical Coronavirus Disease 2019. **Frontiers In Cardiovascular Medicine**, v.9, n. 24, 2022.

CHANG, K. et al. Infection control strategies of patient diversion in response to COVID-19. **Kaohsiung Journal of Medical Sciences**, v. 36, n. 9, p. 765–767, 1 set. 2020.

CHANNAPPANAVAR, R.; PERLMAN, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. **Seminars in immunopathology**, v. 39, n. 5, p. 529–539, 1 Jul. 2017.

CHEN, C.; ZHOU, Y.; WANG, D. W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. **Herz**, v. 45, n. 3, p. 230–232, 1 maio 2020.

CHEN, N.; ZHOU, M.; DONG, X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**. v., 395, n. 10223, p. 507-513, 2020.

CHOUDHURY, A.; MUKHERJEE, S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 10, p. 2105–2113, 1 out. 2020.

DHAR, M.S.; MARWAL, R.; RADHAKRISHNAN, V. S.; KALAIARASAN, P. Genomic characterization and epidemiology of an emerging SARS-CoV-2 variant in Delhi, India. **Science**, v. 19, n. 374, 6570, p. 995-999, 2021.

DE PAIVA, K. M. et al. Prevalence and Associated Factors of SARS by Covid-19 in Adults and Aged People with Chronic Cardiovascular Disease. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 117, n. 5, p. 968–975, 2021.

DIXON, A.E.; PETERS, U. The effect of obesity on lung function. **Expert Review of Respiratory Medicine**, v. 12, n.9, p. 755-767, 2018.

DOHERTY, I.A.; PILKINGTON, W.; BROWN, L.; BILLINGS, V. et al. COVID-19 vaccine hesitancy in underserved communities of North Carolina. **Plos One**, v. 16, n. 11, e0248542, 2021.

EMAMI, A.; JAVANMARDI, F.; PIRBONYEH, N.; AKBAR6I, A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Academic Emergency Medicine**, v. 8, p. e35, 2020.

FINKEL, Y.; MIZRAHI, O.; NACHSHON, A.; WEINGARTEN-GABBAY, S. *et al.* The coding capacity of SARS-CoV-2. **Nature**, v. 589, p. 125–130, 2020.

FRAGA-SILVA, T. F. DE C. *et al.* COVID-19: Integrating the Complexity of Systemic and Pulmonary Immunopathology to Identify Biomarkers for Different Outcomes. **Frontiers in Immunology**, v. 11, p. 3887, 29 Jan. 2021.

FREDERICH, R. C. *et al.* Tissue-specific nutritional regulation of angiotensinogen in adipose tissue. **Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)**, v. 19, n. 4, p. 339–344, 1992.

GARCIA, L. P.; DUARTE, E. Infodemia: excesso de quantidade em detrimento da qualidade das informações sobre a COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 4, p. e2020186, 7 set. 2020.

GARVEY, W.T. Is Obesity or Adiposity-Based Chronic Disease Curable: The Set Point Theory, the Environment, and Second-Generation Medications. **Endocrino Practice**, v. 28, n.2, p. 214-222, 2022.

GLEESON, L. E.; ROCHE, H. M.; SHEEDY, F. J. Obesity, COVID-19 and innate immunometabolism. **The British Journal of Nutrition**, v. 125, n. 6, p. 1, 28 mar. 2021.

GORDON-LARSEN, P.; HEYMSFIELD, S. B. **Obesity as a Disease, not a Behavior.** **Circulation**, v. 137, n. 15, p. 1543–1545, 10 abr. 2018.

GUL, R.; KIM, U. H.; ALFADDA, A. A. Renin-angiotensin system at the interface of COVID-19 infection. **European Journal of Pharmacology**, v. 890, p. 173656, 5 Jan. 2021.

GUO, T.; FAN, Y.; CHEN, M.; WU, X. *et al.* Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). **JAMA Cardiology**, v. 5, n. 7, p. 811–818, 2020.

HAMET, P.; PAUSOVA, Z.; ATTAOUA, R.; HISHMIH, C. *et al.* SARS–CoV-2 Receptor ACE2 Gene Is Associated with Hypertension and Severity of COVID 19: Interaction with Sex, Obesity, and Smoking. **American Journal of Hypertension**, v. 34, n. 4, p. 367-376, 2021.

HECKSHER, M. Mortalidade Por Covid-19 E Queda Do Emprego No Brasil E No Mundo. In: SILVA; CORSEUIL; COSTA (Org). Impactos Da Pandemia De Covid-19 No Mercado De Trabalho E Na Distribuição De Renda No Brasil. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), Brasília, DF, 2022. ISBN:978-65-5635-042-4

HENRY, B. M. *et al.* Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. **Clinical chemistry and laboratory medicine**, v. 58, n. 7, p. 1021–1028, 25 jun. 2020a.

HENRY, B. M. et al. Letter to the Editor - Circulating plasma levels of angiotensin II and aldosterone in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A preliminary report. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 63, n. 5, p. 702–703, 1 set. 2020b.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271, 16 abr. 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, 15 Feb. 2020.

JIANG, F. et al. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Journal of General Internal Medicine**, v. 35, n. 5, p. 1545–1549, 1 Maio 2020.

JIANG, J.; LI, M.Y.; WU, X.Y.; YING, Y.L. Protein nanopore reveals the renin–angiotensin system crosstalk with single-amino-acid resolution. **Nature Chemistry**, v.15, p. 578–586, 2023.

JIN, X.; QIU, T.; LI, L. et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v.13, n. 6, p. 2403-2424, 2023.

KALLIGEROS, M. et al. Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 28, n. 7, p. 1200–1204, 1 Jul. 2020.

KHAN, M. et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, *Epidemiology and Progress So Far*. **Molecules 2021, Vol. 26, Page 39**, v. 26, n. 1, p. 39, 23 Dez. 2020a.

KHAN, S. et al. Novel coronavirus is putting the whole world on alert. **Journal of Hospital Infection**, v. 104, n. 3, p. 252–253, 1 mar. 2020b.

KHAODHIAR, L.; MCCOWEN, K.C.; BLACKBURN, G.L. Obesity and its comorbid conditions. **Clinical Cornerstone**, v.2, p. 17-31, 1999.

KIRKPATRICK, C. T. et al. Inducible Lung Epithelial Resistance Requires Multisource Reactive Oxygen Species Generation to Protect against Viral Infections. **mBio**, v. 9, n. 3, 1 Maio 2018.

KOÇAK TUFAN, Z.; KAYAASLAN, B.; MER, M. COVID-19 and Sepsis. **Turkish journal of medical sciences**, v. 51, n. SI-1, p. 3301–3311, 17 Dez. 2021.

KOLB, H. Obese visceral fat tissue inflammation: from protective to detrimental? **BMC Med**, v. 20, p. 494, 2022.

LAMERS, M.M.; HAAGMANS, B.L. SARS-CoV-2 pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, p. 270–284, 2022.

LAMONTAGNE, F. et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. **BMJ**, v. 370, 4 set. 2020.

LENOL, M.P et al. Serum angiotensin-converting enzyme 2 as a potential biomarker for SARS-CoV-2 infection and vaccine efficacy. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 1001951, 2022.

LI, B.; YANG, J.; ZHAO, F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. **Clinical Research in Cardiology**, v. 109, p. 531-538, 2020.

LIER, D.V.; KOX, M.; PICKKERS, P. Commentary: Plasma angiotensin II is increased in critical coronavirus disease 2019. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 9, 2022.

LIU, Y. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. **Science China. Life sciences**, v. 63, n. 3, p. 364–374, 1 mar. 2020a.

LIU, Z. et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 6, p. 595–601, 1 jun. 2020b.

LU, R. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**, v. 395, n. 10224, p. 565–574, 22 Fev. 2020.

MAGALHAES, G. S. et al. Activation of Ang-(1-7)/Mas Receptor Is a Possible Strategy to Treat Coronavirus (SARS-CoV-2) Infection. **Frontiers in Physiology**, v. 11, p. 730, 19 jun. 2020.

MALIK, P.; PATEL, U.; METHA, D.; PATEL, N. et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. **BMJ Evidence Based Medicine**, v.26, n. 3, p. 107-108, 2021.

MARTINS, A. L. V. et al. Increased circulating levels of angiotensin-(1–7) in severely ill COVID-19 patients. **ERJ Open Research**, v. 7, n. 3, p. 00114–02021, 1 Jul. 2021.

MASSIÉRA, F. et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. **FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology**, v. 15, n. 14, p. 2727–2729, 2001.

MCLAUGHLIN, T. et al. T-cell profile in adipose tissue is associated with insulin resistance and systemic inflammation in humans. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 34, n. 12, p. 2632–2636, 11 Dez. 2014.

MECHANICK, J.I.; HURLEY, D.L.; GARVEY, W.T. Adiposity-Based Chronic Disease as a new Diagnostic Term: The American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement. **Endocrine Practice**, v. 23, n.3, p. 372-378, 2017.

MEHTA, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1033–1034, 28 mar. 2020.

MICHELON, C.M. Principais variantes do SARS-CoV-2 notificadas no Brasil. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 53, n. 2, p. 109-116, 2021.

MISHRA, S.; KASS, D. A. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. **Nature Reviews Cardiology**, v. 18, n. 6, p. 400–423, 1 jun. 2021.

MOLL-BERNARDES, R.; DE SOUSA, A.S.; MACEDO, A.V.S; LOPES, R.D. et al. IL-10 and IL-12 (P70) Levels Predict the Risk of Covid-19 Progression in Hypertensive Patients: Insights From the BRACE-CORONA Trial. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, v. 27, n. 8, p. 702507, 2021.

MONTEIRO, R.; AZEVEDO, I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. **Mediators Inflammation**, v. 289645, 2010.

MOREIRA, J.L. **AValiação da Expressão Gênica de Receptores Mas e MRGD no Epitélio Nasal de Indivíduos com Obesidade e Eutróficos Infectados pelo SARS-CoV-2 no Município de Diamantina**. 2023. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri. Diamantina, 2023.

MOTTA-SANTOS, D.; SANTOS, R. A. S.; SANTOS, S. H. S. Angiotensin-(1-7) and Obesity: Role in Cardiorespiratory Fitness and COVID-19 Implications. **Obesity**, v. 28, n. 10, p. 1786–1786, 1 out. 2020.

NAOMI, R.; TEOH, S.H.; EMBONG, H et al.. The Role of Oxidative Stress and Inflammation in Obesity and Its Impact on Cognitive Impairments—A Narrative Review. **Antioxidants**, v. 12, n. 5, p. 1071, 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. OMS. **Obesity and overweight**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 16 mar. 2023.

OCARANZA, M. P. et al. Enalapril attenuates downregulation of angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. **Hypertension**, v. 48, n. 4, p. 572–578, out. 2006.

OCARANZA, M. P.; JALIL, J. E. Protective role of the ACE2/Ang-(19) axis in cardiovascular remodeling. **International Journal of Hypertension**, v. 2012, 2012.

OLIVEIRA, M.F.A.; TALVANI, A.; ROCHA-VIEIRA, E. IL-33 in obesity: where do we go from here? *Inflammation Research*, v. 68, p. 185–194, 2019.

ONG, S. W. X. et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. **JAMA**, v. 323, n. 16, p. 1610–1612, 28 abr. 2020.

OPAS; OMS, 2021. COVID-19 Manejo Clínico Orientação dinâmica 25 de janeiro de 2021. [s.d.].

PAICH, H.A.; SHERIDAN, P.A.; HANDY, J.; KARLSSON, E.A. et al. Overweight and obese adult humans have a defective cellular immune response to pandemic H1N1 influenza A virus. **Obesity (Silver Spring)**, v. 21, n. 11, p. 2377-86, 2013.

PASQUARELLI-DO-NASCIMENTO, G. et al. Hypercoagulopathy and Adipose

Tissue Exacerbated Inflammation May Explain Higher Mortality in COVID-19 Patients With Obesity. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, 28 jul. 2020.

PATEL, S. et al. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, v. 94, p. 317–325, 1 out. 2017.

PEĆIN, I.; REINER, Ž. Novel Experimental Agents for the Treatment of Hypercholesterolemia. **Journal of experimental pharmacology**, v. 13, p. 91–100, 2021.

PEDERSEN, S. F.; HO, Y. C. SARS-CoV-2: a storm is raging. **The Journal of clinical investigation**, v. 130, n. 5, p. 2202–2205, 1 maio 2020.

PENG, Y. D. et al. [Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV]. **Zhonghua xin xue guan bing za zhi**, v. 48, n. 6, p. 450–455, 24 jun. 2020.

PÉREZ-TORRES, I.; TÉLLEZ, V.C.; SOTO, M.E. et al. Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, p. 1786, 2021.

PERPIÑAN, C.; BERTRAN, L.; TERRA, X. et al. Resistin and IL-15 as predictors of invasive mechanical ventilation in COVID-19 pneumonia irrespective of the presence of obesity and metabolic syndrome. **Journal of Personalized Medicine**, v. 12, n. 3, p. 391, 2022.

PRADO, W.L.; LOFRANO, M.C.; OYAMA, L.M. et al. Obesidade e adipocinas inflamatórias: implicações práticas para a prescrição de exercício. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 15, n. 5, 2009.

PUCCI, F. et al. Quantifying Renin-Angiotensin-System Alterations in COVID-19. **Cells 2021, Vol. 10, Page 2755**, v. 10, n. 10, p. 2755, 14 out. 2021.

RIEDER, M.; WIRTH, L.; POLLMEIER, L.; JESERICH, M. et al. Serum ACE2, Angiotensin II, and Aldosterone Levels Are Unchanged in Patients With COVID-19. **American Journal of Hypertension - Oxford Academic**, v. 34, n. 3, p. 278–281, 2021.

RICHARDSON, S; Hirsch, J. S.; Narasimhan, M. et al. Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. **JAMA**, v. 323, n. 20, p. 2052–2059, 2020.

RODRIGUES PRESTES, T. R. et al. The Anti-Inflammatory Potential of ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Evidence from Basic and Clinical Research. **Current drug targets**, v. 18, n. 11, 14 maio 2017.

RODRIGUES, C.M.; SANTOS, J.D.; LUCENA, D.M. et al. [Capítulo de Livro]. **Revisão De Literatura: Covid-19, Obesidade E A Interação Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona**. OMNIS SCIENTIA. v. 1, p. 51–58, 2023. DOI: : 10.47094/978-65-81609-96-2/52-59

SAEED, S.; O'BRIEN, H. F., ABE, K.; YI, Q.L. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) seroprevalence: Navigating the absence of a gold standard. **Plos One**, v. 16, n. 9, p. e0257743, 2021.

SAGHAZADEH, A.; REZAEI, N. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus - a perspective. **Expert review of clinical immunology**, v. 16, n. 5, p. 465–470, 3 maio 2020.

SALES-PERES, S. H. DE C. et al. Coronavirus (SARS-CoV-2) and the risk of obesity for critically illness and ICU admitted: Meta-analysis of the epidemiological evidence. **Obesity Research & Clinical Practice**, v. 14, n. 5, p. 389–397, 1 set. 2020.

SANCHIS-GOMAR, F.; LAVIE, C.J.; MEHRA, M. R; HENRY, B.M. et al. Obesity and Outcomes in COVID-19: When an Epidemic and Pandemic Collide. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 95, n. 7, p. 1445-1453, 2020.

SANTOS, R. A. S. et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 100, n. 14, p. 8258–8263, 8 jul. 2003.

SANTOS, R. A. S. et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7) /Mas axis of the renin-angiotensin system: Focus on Angiotensin-(1-7). **Physiological Reviews**, v. 98, n. 1, p. 505–553, 1 jan. 2018.

SARZANI, R. et al. Disequilibrium between the classic renin-angiotensin system and its opposing arm in SARS-CoV-2-related lung injury. **American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology**, v. 319, n. 2, p. L325–L336, 1 ago. 2020.

SATTAR, N.; MCINNES, I. B.; MCMURRAY, J. J. V. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. **Circulation**, p. 4–6, 2020a.

SATTAR, N.; MCINNES, I. B.; MCMURRAY, J. J. V. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. **Circulation**, v. 142, n. 1, p. 4–6, 2020b.

SÊNCIO, V.; BENECH, N.; ROBIL, C.; DERUYTER, L. Alteration of the gut microbiota's composition and metabolic output correlates with COVID-19-like severity in obese NASH hamsters. **Gut Microbes**, v. 14, n. 1, p. 2100200, 2022.

SHERIDAN, P. A. et al. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. **International journal of obesity (2005)**, v. 36, n. 8, p. 1072–1077, ago. 2012.

SHUKLA, A. K.; BANERJEE, M. Angiotensin-Converting-Enzyme 2 and Renin-Angiotensin System Inhibitors in COVID-19: An Update. **High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention**, v. 28, n. 2, p. 129–139, 1 mar. 2021.

SIDDIQI, H. K.; MEHRA, M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. **The Journal of Heart and Lung Transplantation**, v. 39, n. 5, p. 405, 1 maio 2020.

SILVA, C.B.; TRINDADE, L.L.; ZUGE, S.S.; FERRAZ, L. et al. Associação Do Índice De Massa Corporal aos desfechos clínicos dos casos de COVID-19. **Cogitare Enfermagem**, v. 26, p. e81396, 2021.

SILVERIO, A. et al. Clinical conditions and echocardiographic parameters associated with mortality in COVID-19. **European journal of clinical investigation**, v. 51, n. 12, 1 dez. 2021.

SIMONNET, A. et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. **Obesity**, v. 28, n. 7, p. 1195–1199, 1 jul. 2020.

SINGH, A.K.; GUPTA, R.; GHOSH, A.; MISRA, A. Diabetes in COVID-19: prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. **Diabetes Metabolic Syndrome**, v. 14, p. 303-310, 2020.

SOEROTO, A. Y. et al. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, n. 6, p. 1897–1904, 1 nov. 2020.

SPANNELLA, F. et al. Plasma renin activity to plasma aldosterone concentration ratio correlates with night-time and pulse pressures in essential hypertensive patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors/AT1 blockers. **Journal of hypertension**, v. 35, n. 11, p. 2315–2322, 1 nov. 2017.

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 6, n. 10, 1 out. 2014.

TAN, B.I.; NORHAIZAN, M.S.; LIEW, W.P.P. Nutrients and Oxidative Stress: Friend or Foe? **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 31, p. 2018:9719584, 2018.

UZUNIAN MÉDICO, A. Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19. **J Bras Patol Med Lab**, v. 56, p. 1–4, 2020.

VADUGANATHAN, M. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. **The New England journal of medicine**, v. 382, n. 17, p. 1653–1659, 23 abr. 2020.

VALLE-MARTINS, A.L.; SILVA, F.A.; BOLAIS-RAMOS, L.; OLIVEIRA, G.C. et al. Increased circulating levels of angiotensin-(1–7) in severely ill COVID-19 patients. **ERJ Open Research - European Respiratory Society**, v. 7, n. 3, p. 00114-2021, 2021.

VARCHETTA, S.; MELE, D.; OLIVEIRO, B.; MANTOVANI, S. et al. Unique immunological profile in patients with COVID-19. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 18, n. 3, p. 604-612, 2021.

VARGAS VARGAS, R. A.; VARELA MILLÁN, J. M.; FAJARDO BONILLA, E. Renin-angiotensin system: Basic and clinical aspects-A general perspective. **Endocrinología, diabetes y nutrición**, v. 69, n. 1, p. 52–62, jan. 2022.

VILLELA, D. C.; PASSOS-SILVA, D. G.; SANTOS, R. A. S. Alamandine: a new member of the angiotensin family. **Current opinion in nephrology and hypertension**, v. 23, n. 2, p. 130–134, mar. 2014.

WANG, C. et al. A novel coronavirus outbreak of global health concern. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 470–473, 15 fev. 2020.

WANG, D.; HU, B.; HU, C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, 2020.

WATANABE, Y.; ZACHARY, T.B.; RAGHWANI, J.; SEABRIGHT, G.E. et al. Vulnerabilities in coronavirus glycan shields despite extensive glycosylation. **Nature communications**, v. 11, n. 2688, 2020.

WASIM, T.; RAANA, G.; BUSHRA, N.; RIAZ, A. Effect of COVID-19 Pandemic on Mental Wellbeing of Healthcare Workers in Tertiary Care Hospital. **Annals of King Edward Medical University**, v. 26, p. 140-144, 2020.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of the WHO Consultation of Obesity Geneva, Switzerland, 1998.

WU, J. et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). **Journal of internal medicine**, v. 288, n. 1, p. 128–138, 1 jul. 2020.

XIONG, M.; LIANG, X.; WEI, Y. D. Changes in blood coagulation in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. **British journal of haematology**, v. 189, n. 6, p. 1050–1052, 1 jun. 2020.

YANAI, H. Metabolic Syndrome and COVID-19. **Cardiology research**, v. 11, n. 6, p. 360–365, 1 dez. 2020.

YUGANDHAR, V. G.; CLARK, M. A. Angiotensin III: a physiological relevant peptide of the renin angiotensin system. **Peptides**, v. 46, p. 26–32, 2013.

ZHAO, Z.; LU, K.; MAO, B.; LU, S., et al. The interplay between emerging human coronavirus infections and autophagy. **Emerging Microbes and Infections**, v. 10, n. 1, p. 196–205, 2021.

ZHANG, J. et al. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 3, p. e11–e12, 1 mar. 2020a.

ZHANG, Y. et al. A Novel Coronavirus (COVID-19) Outbreak: A Call for Action. **Chest**, v. 157, n. 4, p. e99–e101, 1 abr. 2020b.

ZHONG, J.; DONG, L. Response to: ‘Clinical features of patients with rheumatic diseases and COVID-19 infection in Sarawak, Malaysia’ by Wan et al. **Annals of the Rheumatic Diseases**, 24 jul. 2020.

ZHOU, P. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270–273, 12 mar. 2020.

ZHOU, Y.; CHI, J.; WENSHAN, L.V.; WANG, Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). **Diabetes/Metabolism Research and Reviews**, v. 37, n. 2, p. e3377, 2021.

## APÊNDICE I: Tabela de citocinas plasmáticas dos grupos SG e SRAG

Tabela 4 - Citocinas plasmáticas como biomarcadores nos indivíduos com síndrome gripal (SG) da COVID-19.

Variável	Controle			Síndrome Gripal (SG)		
	EU- (n = 15)	S SOB - (n =15)	OB- (n = 15)	EU+ (n = 15)	SOB+ (n = 15)	OB+ (n = 15)
IL-1 $\beta$	15,5 $\pm$ 27,3	4,7 $\pm$ 18,2	32,6 $\pm$ 36,1	19,3 $\pm$ 33,2	<b>46,8<math>\pm</math>34,3*</b>	<b>63,7<math>\pm</math>26,3*#</b>
IL-6	15,7 $\pm$ 21,5	21,2 $\pm$ 24,7	9,8 $\pm$ 19,9	14,9 $\pm$ 21,9	<b>14,9<math>\pm</math>15,0*</b>	<b>37,5<math>\pm</math>23,7*#</b>
IL-10	0,16 $\pm$ 0,34	0,47 $\pm$ 0,63	1,12 $\pm$ 0,85	0,37 $\pm$ 0,56	0,34 $\pm$ 0,44	<b>0,30<math>\pm</math>0,43*</b>
TNF	0,1 $\pm$ 0,3	0,1 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,9	0,1 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0,7	<b>0,9<math>\pm</math>1,2#</b>

Dados expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Variáveis contínuas foram calculadas pelo teste T de Student com análise estatística descritiva, e Anova *One-Way post-hoc* de Tukey. \* Indica diferenças significativas nas comparações intergrupos para efeito da infecção viral, entre EU controle com EU COVID-19, SOB controle com SOB COVID-19 e OB controle e OB COVID-19. # Denota diferença significativa intragrupo para avaliar o efeito do IMC, EU COVID-19 com OB COVID-19, SOB COVID-19 com OB COVID-19.  $p < 0,05$ . EU = eutrófico, SOB = sobrepeso, OB = obesidade.

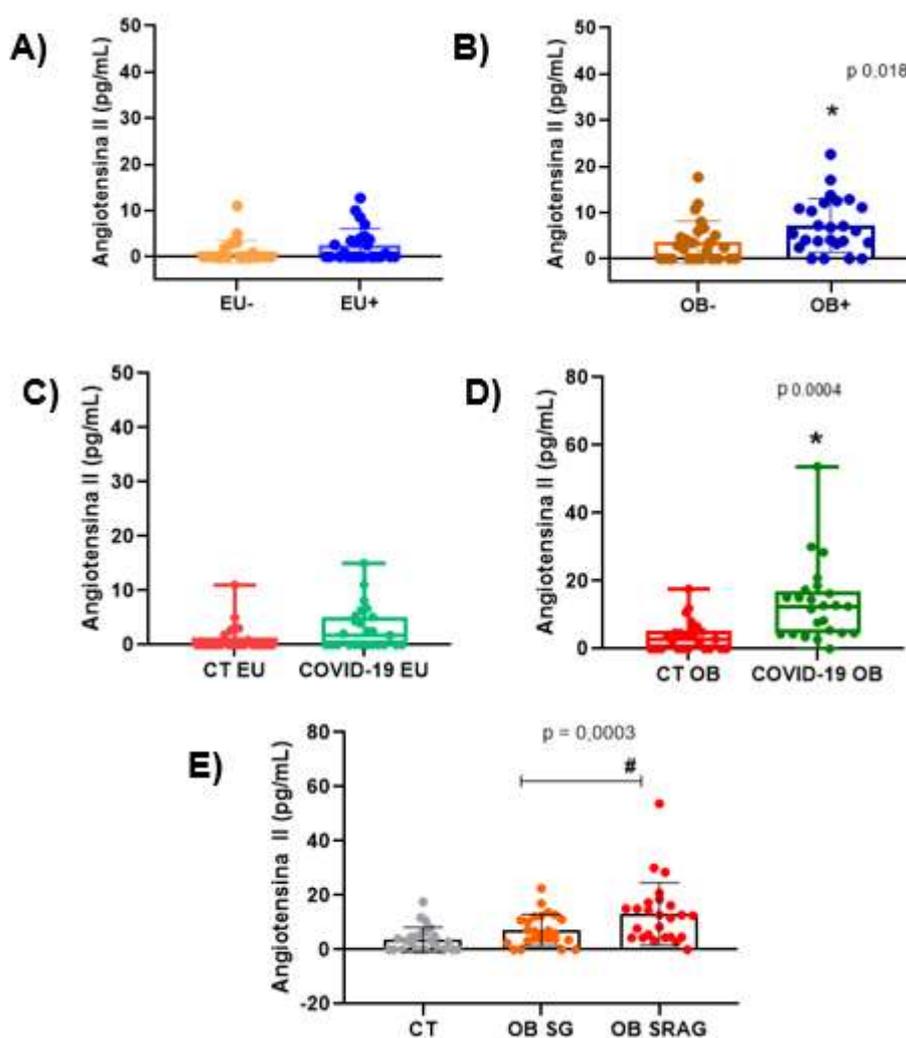
Tabela 5 - Citocinas plasmáticas como biomarcadores nos indivíduos com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) da COVID-19.

Variável	Controles			Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)		
	EU- (n = 15)	SOB- (n =15)	OB- (n =15)	EU+ (n = 15)	SOB + (n = 15)	OB+ (n = 15)
IL-1 $\beta$	15,5 $\pm$ 27, 3	4,7 $\pm$ 18,2	32,6 $\pm$ 36, 1	9,2 $\pm$ 24,2	9,2 $\pm$ 24,2	<b>63,5<math>\pm</math>34,5*#</b>
IL-6	12,8 $\pm$ 20, 7	13,0 $\pm$ 22,0	17,9 $\pm$ 23, 9	19,6 $\pm$ 24, 4	<b>11,5 <math>\pm</math>21, 2#</b>	<b>47,2<math>\pm</math>19,3*#</b>
IL-10	0,55 $\pm$ 0,4 7	0,47 $\pm$ 0,63	1,12 $\pm$ 0,8 5	<b>0,23<math>\pm</math>0,4 0*</b>	<b>0,73 <math>\pm</math>0,8 4#</b>	<b>0,48<math>\pm</math>0,53*</b>
TNF	0,1 $\pm$ 0,3	0,1 $\pm$ 0,4	0,6 $\pm$ 0,9	0,1 $\pm$ 0,2	0,2 $\pm$ 0,7	<b>1,3<math>\pm</math>1,3#</b>

Dados expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Variáveis contínuas foram calculadas pelo teste T de Student com análise estatística descritiva, e Anova *One-Way post-hoc* de Tukey. \* Indica diferenças significativas nas comparações intergrupos para efeito da infecção viral, entre EU controle com EU COVID-19, SOB controle com SOB COVID-19 e OB controle e OB COVID-19. # Denota diferença significativa intragrupo para avaliar o efeito do IMC, EU COVID-19 com OB COVID-19, SOB COVID-19 com OB COVID-19.  $p < 0,05$ . EU = eutrófico, SOB = sobrepeso, OB = obesidade.

## APÊNDICE II: Gráficos de dosagens individuais por teste T de *Student* das concentrações de Ang II nos grupos SG e SRAG

Figura 15 - Dosagem plasmática de Angiotensina II. F) Indivíduos eutróficos controle comparados com com síndrome gripal (SG); G) Indivíduos obesos controles comparados com síndrome gripal; H) Indivíduos eutróficos controle comparados com com síndrome respiratória aguda grave (SRAG); I) Indivíduos obesos controles comparados com síndrome gripal.



**APÊNDICE III: Capítulo de livro publicado com ISBN**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Lumos Assessoria Editorial  
Bibliotecária: Priscila Pena Machado CRB-7/6971

P474 Pesquisas e debates sobre a saúde coletiva : um intercâmbio entre Brasil e Portugal : volume 1 [recurso eletrônico] / organizador Amâncio António De Sousa Carvalho. — 1. ed. — Triunfo : Omnis Scientia, 2023. Dados eletrônicos (pdf).

Inclui bibliografia.  
ISBN 978-65-81609-96-2  
DOI: 10.47094/978-65-81609-96-2

1. Saúde coletiva. 2. Saúde pública. 3. Promoção da saúde. 4. Educação em saúde. 5. Saúde e higiene - Política governamental. 6. Profissionais da área da saúde - Formação. I. Carvalho, Amâncio António De Sousa. II. Título.

CDD23: 362.1

**Editora Omnis Scientia**  
Triunfo – Pernambuco – Brasil  
Telefone: +55 (87) 99656-3565  
[editoraomnisscientia.com.br](http://editoraomnisscientia.com.br)  
[contato@editoraomnisscientia.com.br](mailto:contato@editoraomnisscientia.com.br)



## SUMÁRIO

### CAPÍTULO 1.....52

#### REVISÃO DE LITERATURA: COVID-19, OBESIDADE E A INTERAÇÃO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Cíntia Maria Rodrigues

Juliane Duarte Santos

Daniel Macedo Lucena

Marina Luíza Baêta Costa

Vivian Gonzalez Figueiredo

Bruno Ferreira Mendes

Liliane Vanessa Costa Pereira

Etel Rocha Vieira

Evelin Capellari Cárnio

DOI: 10.47094/978-65-81609-96-2/52-59

### CAPÍTULO 2.....60

#### INCIDÊNCIA DOS CASOS DE DENGUE NO VALE DO JEQUITINHONHA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Juliane Duarte Santos

Cíntia Maria Rodrigues

Daniel Macedo Lucena

Marina Luíza Baêta Costa

Vivian Gonzalez Figueiredo

Etel Rocha Vieira

DOI: 10.47094/978-65-81609-96-2/60-67

### CAPÍTULO 3.....68

#### SÍNDROME DE PROTEUS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Giulia Miquelão Sala

Rodrigo Corrêa Campos Ribeiro

## CAPÍTULO 1

### REVISÃO DE LITERATURA: COVID-19, OBESIDADE E A INTERAÇÃO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

**Cíntia Maria Rodrigues<sup>1</sup>;**

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (EERP/USP), Ribeirão Preto, SP.

<http://lattes.cnpq.br/9183898008102261>

**Juliane Duarte Santos<sup>2</sup>;**

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (PMPGCF/ UFVJM), Diamantina, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/6185894621366674>

**Daniel Macedo Lucena<sup>3</sup>;**

Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (PPGCS/ UFVJM), Diamantina, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/4865772723843130>

**Marina Luíza Baêta Costa<sup>4</sup>;**

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (PPGCS/ UFVJM), Diamantina, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/1159212250784346>

**Vivian Gonzalez Figueiredo<sup>5</sup>;**

Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (PPGCS/ UFVJM), Diamantina, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/4389900956780952>

**Bruno Ferreira Mendes<sup>6</sup>;**

Docente no Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN), São João Del Rei, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/8162663434244096>

**Liliane Vanessa Costa Pereira<sup>7</sup>;**

Servidora Pública na Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ), São João Del Rei, Minas Gerais.

<http://lattes.cnpq.br/2665181908452650>



## **APÊNDICE IV: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ENFERMAGEM FUNDAMENTAL

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

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa “*CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE ANGIOTENSINA II E ALDOSTERONA EM INDIVÍDUOS OBESOS COM COVID-19 NO MUNICÍPIO DE DIAMANTINA-MG*” pois procurou a unidade de pronto atendimento (UPA) de Diamantina, porta de entrada para pessoas com sintomas da COVID-19. Você mora em Diamantina, está sem sintomas de COVID-19 ou com sintomas, e possui mais de 18 anos. Esta pesquisa é coordenada pela professora Dra. Evelin Capelari Cárnio da instituição responsável pelo projeto, contando com a participação da professora Dra. Etel Rocha Vieira e Dr. Danilo Bretas de Oliveira, da instituição parceira. Conta também com a participação da estudante de doutorado pela Escola de Enfermagem Fundamental de Ribeirão Preto da USP, Cíntia Maria Rodrigues.

A sua participação não é obrigatória (o), sendo que, a qualquer momento, você poderá desistir da pesquisa e retirar seu consentimento. A recusa não trará nenhum prejuízo para relação com os pesquisadores, com a UFVJM ou com as Unidades de Saúde onde você é atendido em Diamantina. Essa pesquisa quer entender como o coronavírus afeta o organismo e se outros fatores, como estar acima do peso, podem tornar a doença mais complicada. Se você concordar em participar da pesquisa nós vamos usar uma parte do material que foi colhido de você para o exame do coronavírus, e também precisamos de informações do prontuário (sua ficha) de atendimento como: sexo, idade, peso, altura, se você tem outras doenças, resultados dos exames que você tenha feito na unidade de saúde e sobre como sua doença está se desenvolvendo. Também vamos coletar

uma amostra de sangue (10 mL), para realização de exame laboratorial e outros exames para investigações da covid-19 no seu sangue. O tempo de participação nessa pesquisa é apenas o necessário para entender a pesquisa e para a coleta de sangue, que deve durar mais ou menos 30 minutos.

Os riscos se referem à sua identificação e para evitá-lo, os seus dados do prontuário serão analisados de forma anônima. As amostras de sangue e os questionários serão codificados não aparecendo o seu nome. em relação à coleta de sangue, existe risco de dor no local da punção, desenvolvimento de hematoma, tontura e/ou desmaio e para minimizar esses riscos, a coleta de sangue será realizada por pessoa capacitada e experiente, que estará preparada para realizar os procedimentos até passarem os sintomas como: finalizar a coleta em caso de sinais de desmaio durante o procedimento, orientar você a ficar sentado com a cabeça para baixo até os sintomas passarem, ter uma maca disponível para acomodá-lo até passarem os sintomas. O benefício de você participar é obter o resultado do seu exame de sangue (hemograma), exame que não é realizado de rotina nos atendimentos a suspeitos, confirmados ou negativos para COVID-19. Será informado a você e à unidade de saúde onde você é atendido, para monitoramento da infecção. Além disso os resultados dessa pesquisa podem ajudar a entender melhor a doença do coronavírus. Isso será importante para combater esta doença no futuro.

Caso você concorde em participar dessa pesquisa, você deverá Assinar esse documento no dia da coleta de sangue com caneta própria. O documento estará envolto em plástico, onde será borrifado álcool 70% para descontaminação, ao abrir o documento para você assinar e após sua assinatura e devolução para o profissional da coleta. Os resultados do estudo serão divulgados e /ou encaminhados para os participantes da pesquisa e instituições onde os dados serão obtidos, respeitando a norma operacional número 001/2013, item 3.4.1.14, do Conselho Nacional de saúde (CNS). Os resultados desta pesquisa serão apresentados em seminários, congressos e similares, mas os seus dados e informações são confidenciais e sigilosos, não possibilitando sua identificação. Não há remuneração com sua participação, bem como de todas as partes envolvidas. A qualquer momento se você sofrer algum dano, comprovadamente decorrente desta pesquisa, terá direito à indenização,

CONFORME AS LEIS VIGENTES DO PAÍS. Você não terá nenhum gasto para participar desta pesquisa.

Qualquer dúvida que possa surgir durante o andamento do estudo poderá ser esclarecida pessoalmente ou pelo contato telefônico das pesquisadoras Evelin Cappelari Cárnio (16) 98117-2221, Etel Rocha Vieira (31) 99950-2980 ou Cíntia Maria Rodrigues (38)99742-4715 ou e-mail: [cintiamaria@usp.br](mailto:cintiamaria@usp.br).

Você poderá também entrar em contato com o comitê de Ética em Pesquisa da EERP USP. Horário de atendimento de 2ª à 6ª feira, em dias úteis, das 10 às 12 horas e das 14 às 16 horas, pelo telefone: (16) 3315-9197 ou pelo e-mail [cep@erp.usp.br](mailto:cep@erp.usp.br), para informações sobre a aprovação do projeto pelo comitê.

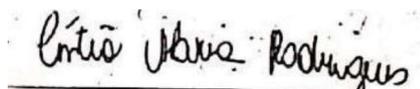
( ) DECLARO QUE CONCORDO EM PARTICIPAR DA PESQUISA.

Nome \_\_\_\_\_ do participante \_\_\_\_\_ da pesquisa: \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_ do participante \_\_\_\_\_ da pesquisa: \_\_\_\_\_

Declaro que expliquei todos os objetivos, benefícios e riscos deste estudo ao voluntário (a), dentro dos limites de seus conhecimentos científicos.

Pesquisadora Responsável: \_\_\_\_\_



Cíntia Maria Rodrigues

Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (EERP/USP)

Contato telefônico: (38)99742-4715



Coordenadora do projeto:

Evelin Capellari Cárnio

Enfermeira. Docente do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada

Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto (EERP/USP)

**APÊNDICE V:** Questionário Estruturado aplicado junto aos pacientes, por meio de entrevista telefônica.

## Questionário COVID 2021

Domínio I – Aspectos Socioeconômicos e Demográficos

cintiamaria@usp.br [Mudar de conta](#) 

 Não compartilhado

---

Nome completo

Sua resposta \_\_\_\_\_

---

Código

Sua resposta \_\_\_\_\_

---

Cidade

Sua resposta \_\_\_\_\_

---

Endereço Completo

Sua resposta \_\_\_\_\_

---

Telefone 1

## Data de nascimento

Data

## Idade

## Data do diagnóstico do COVID

Data

## Sexo

- Masculino
- Feminino

## Estado civil

- Solteiro
- Casado/União estável
- Divorciado
- Outro

## Raça

- Branco
- Amarelo
- Preto
- Pardo
- Indígena

## Escolaridade

- Não frequentou ou sem escolaridade
- Fundamental incompleto
- Fundamental completo
- Médio incompleto
- Médio completo
- Superior incompleto
- Superior completo
- Especialização em andamento
- Ensino Superior Completo
- Mestrado em andamento
- Mestrado completo
- Doutorado em andamento
- Doutorado completo

## Renda

- Até 1 Salário Mínimo (até R\$ 1.045)
- Entre 1,1 e 2 Salários Mínimos (de R\$ 1.046 até R\$ 2.090)
- Entre 2,1 e 3 Salários Mínimos (R\$ 2.091 até R\$ 3.135)
- Entre 3,1 e 4 Salários Mínimos (R\$ 3.136 até R\$ 4.180)
- Entre 4,1 e 5 Salários Mínimos (R\$ 4.181 até R\$ 5.225)
- Mais que 5,1 salários mínimos (mais que R\$ 5.226)
- Não tenho renda

## Religião

- Sim
- Não

## Qual religião?

Sua resposta \_\_\_\_\_

**Domínio II – Aspectos relacionados a Saúde**

De um modo geral, em comparação com pessoas da sua idade, como você considera o seu próprio estado de saúde?

	1	2	3	4	5	
Muito ruim	<input type="radio"/>	Muito bom				

Como classificaria sua saúde MENTAL HOJE?

	1	2	3	4	5	
Muito ruim	<input type="radio"/>	Muito bom				

Você já foi diagnosticado com algum transtorno psiquiátrico ou neurológico?

- Sim
- Não

Esse (s) transtorno (s) permanece (m) até os dias de hoje?

- Sim
- Não

Usa alguma medicação ou faz algum tratamento momento para esses transtornos?

- Sim
- Não

Se sim, quais medicamentos?

Sua resposta \_\_\_\_\_

Apresentou alguma manifestação/alteração no estado mental?

- Sim
- Não

Qual(is) alteração(es) mental(is)?

Sua resposta \_\_\_\_\_

Como classificaria sua saúde FÍSICA HOJE?

- |            |                       |                       |                       |                       |                       |                |
|------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|
|            | 1                     | 2                     | 3                     | 4                     | 5                     |                |
| Muito ruim | <input type="radio"/> | Muito bom - kk |

Hipertensão arterial

Sim

Não

Diabetes mellitus

Sim

Não

Colesterol alto

Sim

Não

Infarto Agudo do miocárdio

Sim

Não

Doença renal

Sim

Não

Acidente Vascular Cerebral

Sim

Não

Asma (bronquite asmática)

Sim

Não

Tuberculose

Sim

Não

Lesão por esforço repetitivo, tendinite, sinovite)

Sim

Não

Alguma doença não descrita?

Sua resposta \_\_\_\_\_

Toma algum medicamento?

Sim

Não

Se sim, qual?

Sua resposta \_\_\_\_\_

Peso (kg)

Sua resposta \_\_\_\_\_

Altura (cm)

Sua resposta \_\_\_\_\_

Alguém que mora com você teve o diagnóstico LABORATORIAL de COVID-19?

Sim

Não

---

Alguém que mora com você teve o diagnóstico LABORATORIAL de COVID-19?

- Sim
- Não
- 

Qual (is) dos sintomas você apresentou?

- Síndrome gripal leve (SG)
- Síndrome Respiratória
- Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)
- Assintomático
- Outros sintomas
- Outro: \_\_\_\_\_
- 

Para outros sintomas e manifestações, descreva.

Sua resposta \_\_\_\_\_

---

Tratamento

- Apresentou sintomas leves, foi tratado em casa, mantendo isolamento;
- Apresentou sintomas moderados, necessitou de internação e ventilação não invasiva;
- Apresentou sintomas graves, necessitou de internação e ventilação mecânica invasiva;

Você ESTAVA ficando em casa antes do diagnóstico?

- Sim, sempre
- Sim, saia apenas para atividades essenciais
- Não, estava saindo normalmente

APÓS O DIAGNÓSTICO, você saiu de casa?

- Sim
- Não
- Não estou saindo de casa

APÓS O DIAGNÓSTICO, você saiu de casa com máscaras?

- Sim
- Não
- Às vezes

Antes da pandemia você praticava atividades físicas?

- Sim
- Não
- Às vezes

Em relação ao sono, como está durante a pandemia?

- Tenho dormido mais
- Tenho dormido menos
- Não observei diferença

Houve alguma alteração na sua alimentação durante a pandemia?

- Sim
- Não

Caso haja alguma alteração diga de que forma ocorreu. (Diminuição ou aumento)

Sua resposta

---

Desfechos clínicos

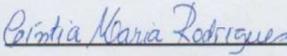
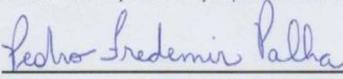
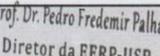
- Recuperação domiciliar
- Alta com recuperação completa
- Óbito

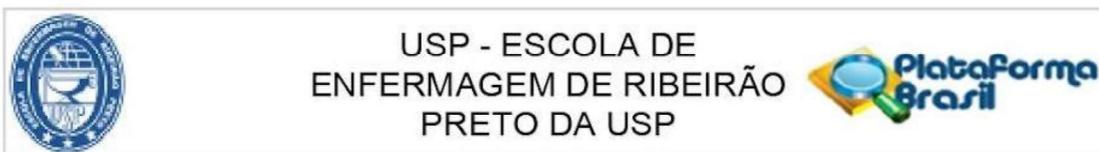
[Voltar](#)

[Enviar](#)

[Limpar formulário](#)

## ANEXO I: Folha de rosto Plataforma Brasil

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa: CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE ANGIOTENSINA II E ALDOSTERONA EM INDIVÍDUOS OBESOS COM COVID-19 NO MUNICÍPIO DE DIAMANTINA-MG			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 100			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4, Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: CINTIA MARIA RODRIGUES			
6. CPF: 074.093.276-42	7. Endereço (Rua, n.º): Rua Professor Hélio Lourenço, Avenida dos Bandeirantes Monte Alegre RIBEIRAO PRETO SAO PAULO 39100000		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: (38) 9742-4715	10. Outro Telefone:	11. Email: cinrodriguesm@gmail.com
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.			
Data: <u>07</u> / <u>12</u> / <u>2020</u>		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP	13. CNPJ: 63.025.530/0027-43	14. Unidade/Orgão:	
15. Telefone: (16) 3602-3386	16. Outro Telefone:		
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.			
Responsável:	 CPF: <u>274.408.500.68</u>		
Cargo/Função:	<u>Diretor</u>		
Data: <u>27</u> / <u>08</u> / <u>2022</u>	 Assinatura		
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica. <div style="text-align: right;">               Prof. Dr. Pedro Fredemir Palha              Diretor da EERP-USP           </div>			

**ANEXO II: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) EERP/USP****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE ANGIOTENSINA II E ALDOSTERONA EM INDIVÍDUOS OBESOS COM COVID-19 NO MUNICÍPIO DE DIAMANTINA-MG

**Pesquisador:** CINTIA MARIA RODRIGUES

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 40812620.8.0000.5393

**Instituição Proponente:** Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.533.696

**Apresentação do Projeto:**

Trata-se de respostas a pendências apresentadas por este CEP em Parecer Consubstanciado: 4.499.847, de 15 de janeiro de 2021.

**Objetivo da Pesquisa:**

Sem alteração.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos foram modificados de forma a atender à pendência n.1.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

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

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

Foram apresentados os seguintes documentos: ofício de encaminhamento, projeto de pesquisa e TCLE

**Recomendações:**

Vide tópico "Considerações Finais a Critério do CEP".

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

- Pendência 1:

Sobre os riscos: solicita-se resumir os riscos e citar apenas aqueles diretamente relacionados ao

**Endereço:** BANDEIRANTES 3900

**Bairro:** VILA MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.040-902

**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3315-9197

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



**USP - ESCOLA DE  
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP**



Continuação do Parecer: 4.533.696

participante da pesquisa e não aos profissionais que farão a coleta de sangue (visto que eles não são participantes da pesquisa):

Resposta: as alterações foram realizadas adequadamente nos documentos "versao03\_projetoobesidadecovidsraa\_01\_2021.pdf", "versao03\_tcle\_01\_2021.pdf" e "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1667234.pdf";

- Pendência 4:

Sobre adequação do TCLE em relação ao conteúdo das informações aos participantes, linguagem mais acessível, direito à indenização:

Resposta: as alterações foram realizadas com sucesso.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Parecer apreciado ad referendum.

O CEP-EERP/USP considera que o protocolo de pesquisa ora apresentado contempla os quesitos éticos necessários, estando apto a ser iniciado a partir da presente data de emissão deste parecer.

Em atendimento ao subitem II.19 da Resolução CNS 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar relatórios parcial e final "[...] após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados", em forma de "notificação". O modelo de relatório de CEP-EERP./USP se encontra disponível, em [http://www.eerp.usp.br/media/wcms/files/Fluxograma\\_enc\\_protocolos\\_CEP\\_05\\_2019.pdf](http://www.eerp.usp.br/media/wcms/files/Fluxograma_enc_protocolos_CEP_05_2019.pdf), na página 7 de 7.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1667234.pdf	28/01/2021 16:23:11		Aceito
Outros	versao02_carta_resposta_pendencias_01_2021.pdf	28/01/2021 16:21:30	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	versao03_tcle_01_2021.pdf	28/01/2021 16:21:02	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito

**Endereço:** BANDEIRANTES 3900

**Bairro:** VILA MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.040-902

**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3315-9197

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



USP - ESCOLA DE  
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP



Continuação do Parecer: 4.533.696

Ausência	versao03_tcle_01_2021.pdf	28/01/2021 16:21:02	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	versao03_projetoobesidadecovidsraa_0 1_2021.pdf	28/01/2021 16:20:31	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Outros	anuencia_santa_casa_diamantina_mg.p df	23/12/2020 14:23:07	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Folha de Rosto	versao2_folha_de_rosto.pdf	21/12/2020 14:39:33	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Outros	anuencia_secretaria_saude_mg.pdf	21/12/2020 14:32:33	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Outros	versao01_carta_resposta_pendencias.p df	21/12/2020 14:31:40	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	versao02_tcle_12_2020.pdf	21/12/2020 14:30:48	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	versao02_projetoobesidadecovidsraa_1 2_2020.pdf	21/12/2020 14:30:35	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	04/12/2020 16:21:26	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoobesidadecovidsraa.pdf	04/12/2020 16:20:33	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Declaração de concordância	cartacoparticipeminasgerais.pdf	04/12/2020 13:45:33	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Outros	oficiocep.pdf	04/12/2020 13:43:44	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	04/12/2020 13:34:56	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Cronograma	cronogramaatividades.pdf	04/12/2020 13:33:18	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** BANDEIRANTES 3900

**Bairro:** VILA MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.040-902

**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3315-9197

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



USP - ESCOLA DE  
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP



Continuação do Parecer: 4.533.696

RIBEIRAO PRETO, 10 de Fevereiro de 2021

---

Assinado por:  
**RONILDO ALVES DOS SANTOS**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** BANDEIRANTES 3900

**Bairro:** VILA MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.040-902

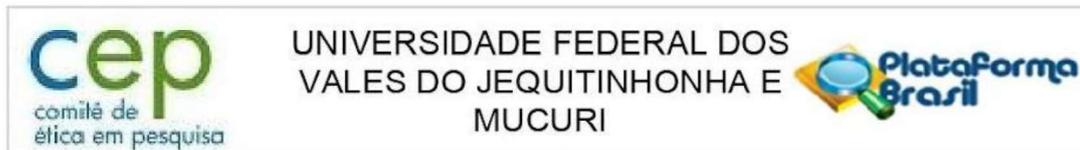
**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3315-9197

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

## ANEXO III: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) instituição Coparticipante UFVJM



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE ANGIOTENSINA II E ALDOSTERONA EM INDIVÍDUOS OBESOS COM COVID-19 NO MUNICÍPIO DE DIAMANTINA-MG

**Pesquisador:** CINTIA MARIA RODRIGUES

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 40812620.8.3002.5108

**Instituição Proponente:** Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.557.181

#### Apresentação do Projeto:

As informações aqui elencadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1667234.pdf de 28/01/2021):

Resumo:

A mortalidade por doença de coronavírus 2019 (COVID-19) está fortemente associada a doenças cardiovasculares, diabetes, síndromes metabólicas, obesidade e hipertensão. Afisiopatologia desses distúrbios parecem envolver o sistema renina-angiotensina (SRAA). A enzima conversora da angiotensina (ECA2), que é uma endopeptidase de membrana, é utilizada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave

(SARS-CoV-2) para iniciar a infecção. Sabe-se ainda que o estado metabólico e condições de obesidade foram evidenciados como um risco adicional para COVID-19. Estudos mostraram que pacientes jovens, possuindo apenas sobrepeso e/ou obesidade, classificados pelo Índice de Massa Corporal (IMC kg /m<sup>2</sup>) 25 possuíam 2,0 vezes maior chance de desenvolver as formas graves da COVID-19. O organismo obeso vive num

desequilíbrio homeostático, com maior ativação das citocinas pró-inflamatórias IL-1, IL-6, IL-17, IL-18, IFN, assim como a COVID-19, promove uma maior ativação do eixo inflamatório do SRAA com aumento das concentrações de angiotensina II e aldosterona, e redução do eixo anti-inflamatório. Diante do exposto, o objetivo desse estudo será comparar as concentrações plasmáticas de angiotensina II, aldosterona, e perfil das citocinas inflamatórias em pacientes

**Endereço:** Rodovia MGT 367 - Km 583, nº 5000

**Bairro:** Alto da Jacuba

**CEP:** 39.100-000

**UF:** MG

**Município:** DIAMANTINA

**Telefone:** (38)3532-1240

**Fax:** (38)3532-1200

**E-mail:** cep.secretaria@ufvjm.edu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DOS  
VALES DO JEQUITINHONHA E  
MUCURI



Continuação do Parecer: 4.557.181

obesos positivos e negativos para COVID-19, através da técnica de RT-PCR, no município de Diamantina –MG. Esperase que as informações dessa pesquisa, possam nos auxiliar na compreensão da história clínica da doença, bem como evidenciar uma correlação entre COVID-19, eixo SRAA e IMC.

**Critério de Exclusão:**

Os critérios de exclusão serão pacientes portadores de doenças renais crônicas, pacientes que se recusarem a participar da pesquisa e aqueles que estiverem acima do 14º dia de infecção detectável pelo RT-PCR.

**Objetivo da Pesquisa:**

As informações aqui elencadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1667234.pdf de 28/01/2021):

**Objetivo Primário:**

Comparar as concentrações plasmáticas de angiotensina II e aldosterona, e perfil das citocinas inflamatórias em pacientes obesos positivos e negativos para COVID-19, através da técnica de RT-PCR, no município de Diamantina –MG.

**Objetivo Secundário:**

Caracterizar o perfil epidemiológico, metabólico, exame laboratorial e condições clínicas através dos prontuários dos pacientes; Correlacionar as proteínas ECA2, angiotensina II e aldosterona sistêmica durante o processo inflamatório com o IMC, pela técnica de ELISA; Correlacionar os efeitos da infecção nas citocinas IL-1, IL-6, IL-10, TNF-a, IFN a/b com o IMC, por ELISA.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

As informações aqui elencadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1667234.pdf de 28/01/2021):

**Riscos:**

OS RISCOS SE REFEREM À SUA IDENTIFICAÇÃO E PARA EVITÁ-LO, OS SEUS DADOS DO PRONTUÁRIO SERÃO ANALISADOS DE FORMA ANÔNIMA. AS AMOSTRAS DE SANGUE E OS QUESTIONÁRIOS SERÃO CODIFICADOS NÃO APARECENDO O SEU NOME. EM RELAÇÃO À COLETA DE SANGUE, EXISTE RISCO DE DOR NO LOCAL DA PUNÇÃO, DESENVOLVIMENTO DE HEMATOMA, TONTURA E/OU DESMAIO E

PARA MINIMIZAR ESSES RISCOS, A COLETA DE SANGUE SERÁ REALIZADA POR PESSOA CAPACITADA E EXPERIENTE, QUE ESTARÁ PREPARADA PARA REALIZAR OS PROCEDIMENTOS ATÉ PASSAREM OS SINTOMAS COMO: FINALIZAR A COLETA EM CASO DE SINAIS DE DESMAIO DURANTE O PROCEDIMENTO, ORIENTAR VOCÊ A FICAR SENTADO COM A CABEÇA PARA BAIXO

**Endereço:** Rodovia MGT 367 - Km 583, nº 5000  
**Bairro:** Alto da Jacuba **CEP:** 39.100-000  
**UF:** MG **Município:** DIAMANTINA  
**Telefone:** (38)3532-1240 **Fax:** (38)3532-1200 **E-mail:** cep.secretaria@ufvjm.edu.br



Continuação do Parecer: 4.557.181

PASSAREM, TER UMA MACA DISPONÍVEL PARA ACOMODÁ-LO ATÉ PASSAREM OS SINTOMAS.

**Benefícios:**

Os benefícios da pesquisa são um resultado de hemograma completo, exame que não é realizado rotineiramente nos casos de síndrome gripal por SARS-CoV-2. O resultado será informado ao paciente e estratégia de saúde da família ao qual você pertence, para monitoramento da infecção. Além disso, os resultados desse estudo poderão beneficiar outras pessoas no futuro, ao contribuir para novas estratégias de enfrentamento da COVID-19.

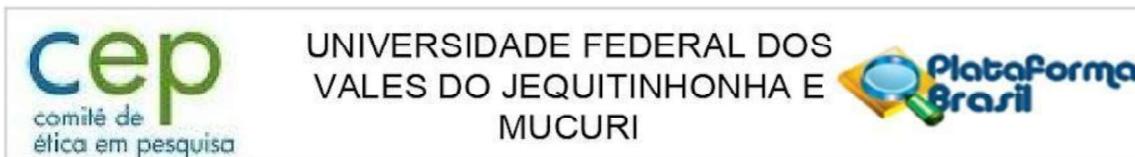
**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

As informações aqui elencadas foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1667234.pdf de 28/01/2021):

**Metodologia Proposta:**

O presente estudo será desenvolvido por doutoranda da Escola de Enfermagem Fundamental de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (EERP/USP), contando com coparticipação da Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) como instituição externa. Esse estudo será realizado com pacientes em acompanhamento domiciliar e em instituição hospitalar do Vale do Jequitinhonha, Minas Gerais, de porte médio. O hospital possui atendimento à 31 municípios da macrorregião, tendo 20 leitos hospitalares para atendimento no Centro de Terapia Intensiva (CTI), expandido em caráter de emergência a partir da pandemia para 25 leitos para atendimento a pacientes graves, além de 15 leitos de suporte clínico para pacientes com sintomatologia moderada. Além disso, contará com 16 Estratégias de Saúde da Família (ESF), de abrangência do município, responsáveis por acompanhar pacientes em recuperação domiciliar. Este projeto será realizado a partir do diagnóstico molecular para infecção por SARS-CoV-2 de pacientes hospitalizados na Santa Casa de Caridade de Diamantina-MG (SCCD), e pacientes domiciliados com casos leves, entre os anos de 2020 e 2022. O local de escolha se deu devido a pesquisadora residir durante a pandemia nesse município e estar em trabalho como pesquisadora voluntária na realização dos testes diagnósticos da COVID-19 na Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM) e também em projetos correlatos a mesma temática, já aprovados pelo CEP dessa instituição. A análise de três fontes de dados distintas: 1. Prontuários Eletrônicos, através do Sistema Viver, utilizado por 16 ESF do município, e eletrônicos hospitalares da SCCD; 2. Amostra de Swab nasal/orofaríngea para confirmação da COVID-19; 3. Sangue periférico de pacientes, hospitalizados e domiciliares.

**Endereço:** Rodovia MGT 367 - Km 583, nº 5000  
**Bairro:** Alto da Jacuba **CEP:** 39.100-000  
**UF:** MG **Município:** DIAMANTINA  
**Telefone:** (38)3532-1240 **Fax:** (38)3532-1200 **E-mail:** cep.secretaria@ufvjm.edu.br



Continuação do Parecer: 4.557.181

**Metodologia de Análise de Dados:**

Os dados serão expressos como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) para as variáveis contínuas e como frequência (percentagem) para as variáveis categóricas. Variáveis contínuas serão comparadas através do Test T de Student, Mann-Whitney ou One-way ANOVA, de acordo com sua distribuição. As variáveis categóricas serão comparadas pelo teste Qui-quadrado ou Teste exato de Fisher.

A

associação entre variáveis dependentes e independentes será avaliada por análise de regressão logística uni e multivariada. Diferenças serão consideradas significantes quando  $p < 0.05$ .

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

Vide campo: "Conclusões e Pendências e Lista de Inadequações"

**Recomendações:**

Vide campo: "Conclusões e Pendências e Lista de Inadequações"

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

O projeto atende aos preceitos éticos para pesquisas envolvendo seres humanos preconizados na Resolução 466/12 CNS.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

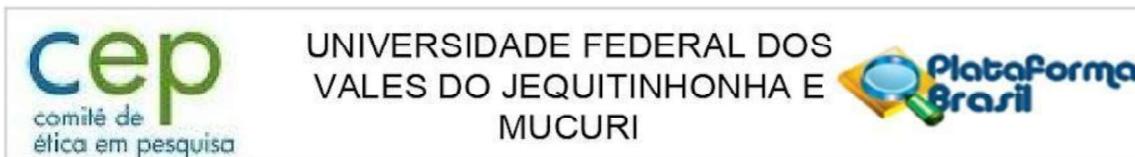
- Segundo a Carta Circular nº. 003/2011/CONEP/CNS, de 21/03/11, no momento da obtenção do TCLE, há obrigatoriedade de rubrica em todas as páginas do mesmo, pelo sujeito de pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador. O pesquisador responsável deverá apor sua assinatura na última página do referido termo.

- O(s) Relatório(s) parcial(ais) deverá(ão) ser apresentado(s) ao CEP em 28/02/2022; 28/08/2022. Caso o projeto tenha duração de mais de um ano incluir o prazo de envio de relatório PARCIAL.

- O Relatório final deverá ser apresentado ao CEP ao término do estudo em 30/01/2024. Considera-se como antiética a pesquisa descontinuada sem justificativa aceita pelo CEP que a aprovou.

- Caso haja quaisquer intercorrências durante a execução do projeto de pesquisa é de responsabilidade do pesquisador responsável comunicá-la através de uma emenda ao CEP via Plataforma Brasil. Considera-se como antiética a pesquisa com modificações em seu protocolo

**Endereço:** Rodovia MGT 367 - Km 583, nº 5000  
**Bairro:** Alto da Jacuba **CEP:** 39.100-000  
**UF:** MG **Município:** DIAMANTINA  
**Telefone:** (38)3532-1240 **Fax:** (38)3532-1200 **E-mail:** cep.secretaria@ufvjm.edu.br



Continuação do Parecer: 4.557.181

inicial previamente aprovado sem justificativa aceita pelo CEP que a aprovou.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	versao02_carta_resposta_pendencias_01_2021.pdf	28/01/2021 16:21:30	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	versao03_tcle_01_2021.pdf	28/01/2021 16:21:02	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	versao03_projetoobesidadecovidsraa_01_2021.pdf	28/01/2021 16:20:31	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Outros	anuencia_santa_casa_diamantina_mg.pdf	23/12/2020 14:23:07	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Outros	anuencia_secretaria_saude_mg.pdf	21/12/2020 14:32:33	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Outros	versao01_carta_resposta_pendencias.pdf	21/12/2020 14:31:40	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	versao02_tcle_12_2020.pdf	21/12/2020 14:30:48	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	versao02_projetoobesidadecovidsraa_12_2020.pdf	21/12/2020 14:30:35	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	04/12/2020 16:21:26	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoobesidadecovidsraa.pdf	04/12/2020 16:20:33	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito
Outros	oficiocep.pdf	04/12/2020 13:43:44	CINTIA MARIA RODRIGUES	Aceito

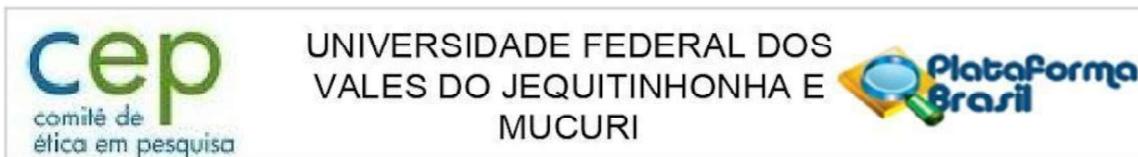
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Rodovia MGT 367 - Km 583, nº 5000  
**Bairro:** Alto da Jacuba **CEP:** 39.100-000  
**UF:** MG **Município:** DIAMANTINA  
**Telefone:** (38)3532-1240 **Fax:** (38)3532-1200 **E-mail:** cep.secretaria@ufvjm.edu.br



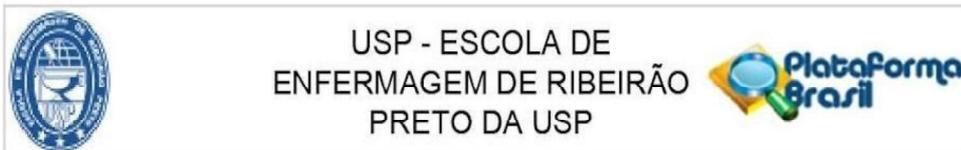
Continuação do Parecer: 4.557.181

DIAMANTINA, 24 de Fevereiro de 2021

---

**Assinado por:**  
**Simone Gomes Dias de Oliveira**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Rodovia MGT 367 - Km 583, nº 5000  
**Bairro:** Alto da Jacuba **CEP:** 39.100-000  
**UF:** MG **Município:** DIAMANTINA  
**Telefone:** (38)3532-1240 **Fax:** (38)3532-1200 **E-mail:** cep.secretaria@ufvjm.edu.br

**ANEXO IV: Relatório parcial Plataforma Brasil aprovado EERP/USP**

Continuação do Parecer: 5.680.518

Como resultados, o hemograma, contendo perfil hematológico, células de defesa como leucócitos, linfócitos, e perfil plaquetário foram enviados aos participantes da pesquisa como forma de devolutiva pela participação, ainda na fase aguda da infecção por SARS-COV-2. Os resultados foram analisados pelos membros da equipe com formação na área da saúde e os participantes da pesquisa foram orientados com relação aos exames e a busca de um profissional médico em caso de alteração dos parâmetros bioquímicos e/ou alterações de sintomatologia clínica.

Os dados parciais da pesquisa foram divulgados na forma de boletim epidemiológico municipal em conjunto com a parceria da secretaria municipal de saúde, na cidade de Diamantina-MG.

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

Foram apresentados os seguintes documentos: relatório parcial de pesquisa e folha de rosto assinada pelo Diretor da EERP-USP.

**Recomendações:**

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações"

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

Não há óbices éticos.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Parecer aprovado "ad referendum".

O CEP-EERP/USP considera que, pelas informações encaminhadas, o Relatório Parcial de Pesquisa ora apresentado contempla os quesitos éticos necessários para a continuidade da pesquisa.

Em atendimento ao subitem II.19 da Resolução CNS 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar relatório final "[...] após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados", em forma de "notificação". O modelo de relatório do CEP-EERP/USP se encontra disponível em:

<http://www.eerp.usp.br/research-comite-etica-pesquisa-relatorio/>

**Endereço:** BANDEIRANTES 3900  
**Bairro:** VILA MONTE ALEGRE **CEP:** 14.040-902  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3315-9197 **E-mail:** cep@eerp.usp.br



USP - ESCOLA DE  
ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO  
PRETO DA USP



Continuação do Parecer: 5.680.518

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Envio de Relatório Parcial	Relatorio__Parcial__CEP_.pdf	02/09/2022 16:54:17	CINTIA MARIA RODRIGUES	Postado
Folha de Rosto	folha_rosto_Assinada_Instituicao_propo nente.pdf	09/09/2022 11:37:24	Carla Aparecida Arantes	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIBEIRAO PRETO, 03 de Outubro de 2022

---

**Assinado por:**  
**Rosane Pilot Pessa**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** BANDEIRANTES 3900

**Bairro:** VILA MONTE ALEGRE

**CEP:** 14.040-902

**UF:** SP

**Município:** RIBEIRAO PRETO

**Telefone:** (16)3315-9197

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