



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FÁRMACIA ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE FARMÁCIA

RAFAELA CRISTINA CARNEIRO DE FREITAS

**ASSOCIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO COM OS NÍVEIS DE INTERLEUCINA 18
EM PACIENTES AMBULATORIAIS COM COVID -19.**

FORTALEZA

2023

RAFAELA CRISTINA CARNEIRO DE FREITAS

ASSOCIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO COM OS NÍVEIS DE INTERLEUCINA 18 EM
PACIENTES AMBULATORIAIS COM COVID -19.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio

Coorientador: Farmacêutico Mateus Edson da Silva

FORTALEZA - CE

2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

F938a Freitas, Rafaela Cristina Carneiro de.
Associação do perfil lipídico com os níveis de interleucina 18 em pacientes ambulatoriais com COVID-19.
/ Rafaela Cristina Carneiro de Freitas. – 2023.
43 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia,
Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2023.

Orientação: Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio .

Coorientação: Prof. Mateus Edson da Silva.

1. COVID-19. 2. Lipídeos. 3. Interleucina 18. 4. Aterosclerose. I. Título.

CDD 615

RAFAELA CRISTINA CARNEIRO DE FREITAS

ASSOCIAÇÃO DO PERFIL LIPÍDICO COM OS NÍVEIS DE INTERLEUCINA 18 EM
PACIENTES AMBULATORIAIS COM COVID -19.

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio

Co-orientador: Farmacêutico Mateus Edson da Silva

Aprovado em 07/07/2023.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Tiago Lima Sampaio

Universidade Federal do Ceará

Prof. Dra. Renata de Sousa Alves

Universidade Federal do Ceará

Farmacêutico Mac Dionys Rodrigues da Costa

Universidade Federal do Ceará

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, a Deus, que fez com que meus objetivos fossem alcançados, durante todos os meus anos de estudos.

Aos meus pais Luciana e Adelmo pelo amor, pelo auxílio e por todos os sacrifícios em benefício dos meus estudos. Aos meus avôs Iraci e Adelmo que foram minha inspiração na escolha no curso e me apoiaram muito, me dando muita força durante esses anos.

Ao meu orientador prof. Tiago Lima Sampaio e meu co-orientador e amigo Mateus Edson, por todo e apoio e paciência que tiveram comigo, por me auxiliar de todas as maneiras nos meus momentos de desânimo, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar o melhor desempenho.

Ao farmacêutico Jânio Emanuel que me concedeu uma vaga voluntária no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT) ainda no meu segundo semestre. A prof. Renata e o farmacêutico Duaran que me apoiaram a virar bolsista do LACT. Esse laboratório que depois virou um lar, foram quase 4 anos de muita dedicação, não poderia deixar de agradecer aos seus profissionais (Adriana Matos, Adriana Cláudia, Coelho, Duaran, Glautemberg, Gerluse, Ivanildo, Jânio, Profª. Renata Alves, Roberto e Sandra) que me acolheram e me ensinaram muito.

A minha amiga de graduação Yasmim Maciel só tenho a agradecer por toda a ajuda, paciência, puxões de orelha quando necessário, conversas banais que faziam a mente distrair.

Aos meus amigos que ouviram muitas reclamações, angústias e choros, mas que compreenderam a minha ausência enquanto me dedicava a esse trabalho.

Por fim, a todos os demais que participaram dessa longa jornada aos quais tive o prazer de conhecer.

RESUMO

A COVID-19, doença multiorgânica, pode causar problemas respiratórios substanciais, mas também manifestações extrapulmonares severas. Além dos sintomas respiratórios, muitos pacientes apresentam sintomas cardiovasculares, como palpitações cardíacas e aperto/dor no peito, como manifestação clínica inicial da COVID-19. O vírus responsável pela doença, o SARS-CoV-2, pode atacar o sistema cardiovascular também por mecanismos indiretos devido à desregulação da via renina angiotensina, levando a uma disfunção endotelial e também inflamação. A IL-18, além de estar associada à exacerbação da inflamação e dano tecidual, foi relatada como um preditor da seriedade da infecção. O trabalho objetivou associar o perfil lipídico com os níveis de interleucina 18 em pacientes com COVID-19. O presente estudo trata-se de um estudo observacional, analítico e transversal que avaliou uma amostra composta por 260 pacientes. O grupo COVID-19 foi composto por pacientes que positivaram no teste RT-qPCR e o grupo controle é formado por pacientes atendidos em ambulatório com condição negativa para COVID-19. Amostras de soro foram utilizadas para as dosagens de colesterol total (CT), colesterol associado à lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e triglicerídeos (TG) por método colorimétrico, apolipoproteínas A-I e B por método imunoturbidimétrico e dosagem de IL-18 por enzimaímunoensaio. Para análise estatística, foi considerado $p < 0,05$. Comparando a distribuição de valores dos parâmetros lipídicos e IL-18, foi observado que o valor de colesterol total do grupo controle comparado ao grupo COVID-19 é diferente, o mesmo se observa com o valor de apo B nos dois grupos. Ao correlacionar os parâmetros lipídicos e IL-18 foi observado uma correlação negativa entre HDL-c e IL-18 tanto no grupo controle quando no grupo COVID-19. Já no caso dos triglicerídeos e apo B se correlaciona somente no grupo controle de maneira positiva. Ainda foi constatado que para o HDL-c os pacientes do grupo COVID-19 possuíam com mais frequência valores fora do intervalo de referência, já no caso do LDL-c, foi ao contrário, os pacientes do grupo controle apresentaram com mais frequência valores fora do intervalo de referência. Foi encontrado uma correlação entre resposta inflamatória mediada por IL-18. Além disso a COVID-19 foi associada a níveis baixos de HDL-c o que pode ser um risco para indivíduos que tenham placas ateroscleróticas.

Palavras-chave: COVID-19; Lipídeos; Interleucina-18; Inflamação.

ABSTRACT

COVID-19, a multi-organ disease, can cause substantial respiratory problems but also severe extrapulmonary manifestations. In addition to respiratory symptoms, many patients experience cardiovascular symptoms, such as heart palpitations and chest tightness/pain, as an initial clinical manifestation of COVID-19. The virus responsible for the disease, SARS-CoV-2, can attack the cardiovascular system also by indirect mechanisms due to the dysregulation of the renin-angiotensin pathway, leading to endothelial dysfunction and also inflammation. IL-18, besides being associated with exacerbation of inflammation and tissue damage, has been reported as a predictor of the seriousness of the infection. This study aimed to associate lipid profile with interleukin 18 levels in patients with COVID-19. The present study is an observational, analytical and cross-sectional study that evaluated a sample composed of 260 patients. The COVID-19 group was composed of patients who tested positive in the RT-qPCR test and the control group is formed by patients treated in outpatient clinics with a negative condition for COVID-19. Serum samples were used for the measurement of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) and triglycerides (TG) by colorimetric method, apolipoproteins A-I and B by immunoturbidimetric method and IL-18 by enzyme immunoassay. For statistical analysis, $p < 0.05$ was considered. Comparing the distribution of values of lipid parameters and IL-18, it was observed that the total cholesterol value of the control group compared to the COVID-19 group is different, the same is observed with the apo B value in both groups. When correlating lipid parameters and IL-18, a negative correlation was observed between HDL-C and IL-18 in both the control group and the COVID-19 group. In the case of triglycerides and apo B, it correlates only in the control group in a positive way. It was also found that for HDL-c the patients in the COVID-19 group had more often values outside the reference range, while in the case of LDL-c, it was the opposite, the patients in the control group had more often values outside the reference range. A correlation was found between IL-18 mediated inflammatory response. In addition, COVID-19 was associated with low HDL-c levels, which may be a risk for individuals with atherosclerotic plaques.

Keywords: COVID-19; Lipid profile; Interleukin-18; Inflammation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura SARS-CoV-2

Figura 2 – Mecanismo de ativação do inflamassoma

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados relacionados ao sexo dos pacientes

Tabela 2- Comparação das distribuições de valores de IL-18 e parâmetros lipídicos entre o grupo controle e o grupo COVID-19.

Tabela 3 – Correlação de Spearman entre IL-18 e os parâmetros lipídicos

Tabela 4 – Distribuição quanto aos valores de referência dos parâmetros clássicos de perfil lipídico

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SARS	Síndrome respiratória aguda grave
OMS	Organização Mundial de Saúde
ESPIN	Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional
SRAG	Síndrome Respiratória Aguda Grave
RT-PCR	Reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
ECA 2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
DCV	Doenças Cardiovasculares
CV	Cardiovasculares
NK	Natural killer
TNF α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
IL	Interleucina
TG	Triglicerídeos
HDL	Lipoproteína de alta densidade
Apo	Apolipoproteína
SCA	Síndrome coronariana aguda
PCR	Proteína C Reativa
IFN	Interferon
IMC	Índice de Massa Corpórea
SE	Semana Epidemiológica

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 COVID-19: características gerais e epidemiologia.	12
1.2 Complicações cardiovasculares associadas ao COVID.	14
1.3 Tempestade de citocinas	16
1.4 Marcadores laboratoriais de risco aterosclerótico.	18
2. JUSTIFICATIVA	22
3. OBJETIVOS	23
3.1 Objetivo geral	23
3.2 Objetivos específicos	23
4. METODOLOGIA	24
4.1 Desenho de estudo	24
4.2 Aspectos éticos	24
4.3 Critério de inclusão e exclusão	24
4.4 Parâmetros laboratoriais.....	25
4.5 Análise estatística.....	25
5. RESULTADOS	26
6. DISCUSSÃO	28
7. CONCLUSÃO.....	33
REFERÊNCIAS.....	34
8. ANEXO A: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA.....	38

1. INTRODUÇÃO

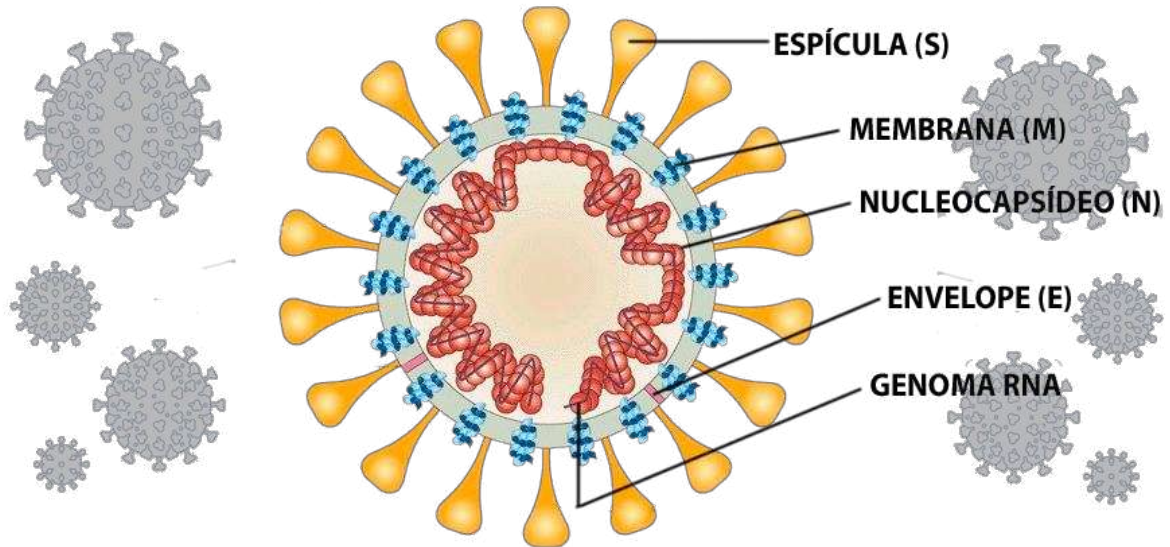
1.1 COVID-19: características gerais e epidemiologia.

A pandemia da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) causada pelo coronavírus emergiu em 2019 em Wuhan, província de Hubei. A China vivenciou um surto de pneumonia de causa desconhecida, e em janeiro de 2020 foi identificado o causador, um novo coronavírus denominado SARS-CoV-2. Inicialmente, o surto se relacionou com um mercado de frutos do mar e animais vivos porém, com um mês já havia se espalhado pelos continentes, então em 30 de janeiro de 2020 a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (ESPI), o termo pandemia só foi decretado pela OMS em 11 de março de 2020 (CAVALCANTE *et al.*, 2020).

No momento atual existem cerca de sete coronavírus humanos conhecidos, destes, quatro deles são os principais responsáveis por resfriados comuns. Na última década, três coronavírus se destacaram por causar doenças pulmonares mais graves, entre eles SARS-CoV agente etiológico da síndrome respiratória aguda grave, descoberto em 2002; o MERS-COV, agente etiológico da síndrome respiratória do oriente médio, descoberto em 2012; e o SARSCoV-2, novo coronavírus descoberto em 2019 causador da COVID-19 (SILVA; OLIVEIRA, 2020).

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples, senso positivo, envelopado, pertencente à ordem Nidovirales, família Coronaviridae, subfamília Orthocoronavirinae. Estudos relataram que o vírus SARS-CoV-2 provavelmente se originou em morcegos, com base na semelhança de sua sequência genética com a de outros coronavírus, os quais possuem alta taxa de infecção e transmissão (BENVENUTO *et al.*, 2020). Suas principais proteínas estruturais ilustradas na figura 1 são: proteína S (Spike) uma glicoproteína de superfície responsável pela entrada na célula hospedeira através de sua forma trimérica; proteína de envelope que é um importante fator de virulência e está presente em maiores quantidades nas cepas mais patogênicas do vírus, acredita-se que sua função seja a criação de canais iônicos na célula hospedeira; proteína de membrana são as mais abundantes e responsáveis pela curvatura característica da estrutura viral; e o nucleocapsídeo que se liga ao RNA viral, garantindo sua forma e manutenção (KUNNUMAKKARA *et al.*, 2021).

Figura 1 – Estrutura SARS-Cov-2.



Fonte: ADAPTADA de Li G *et al.* Coronavirus infections and immune responses. J Med virol, 2020, 92(4):424-432.

Segundo o ministério da Saúde, os sintomas comuns são coriza, tosse, dor de garganta e dificuldade para respirar. Na presença de dificuldades respiratórias é considerado síndrome respiratória aguda grave (SRAG) definida como síndrome gripal a pode apresentar dispneia/desconforto respiratório ou dor persistente no tórax, ou ainda, saturação de O₂ menor que 95% em ar ambiente. A transmissão se dá a partir da dispersão de gotículas ou partículas aerossóis contendo o vírus de um indivíduo infectado e da inalação destas por um indivíduo não infectado (SAÚDE., 2020).

É considerado um caso confirmado para coronavírus (COVID-19) por critério clínico-epidemiológico, todo caso suspeito de síndrome gripal ou síndrome respiratória aguda grave, aquele paciente com histórico de contato próximo ou domiciliar nos últimos 7 dias antes do aparecimento dos sintomas, com caso confirmado laboratorialmente para o vírus SARS-CoV-2 e para o qual não foi possível realizar a investigação laboratorial específica. O critério laboratorial é baseado em: biologia molecular (RT-PCR, detecção do vírus SARS-CoV 2, influenza ou Vírus Sincicial Respiratório) ou imunológico (teste rápido ou sorologia clássica para detecção de anticorpos) (BRASIL., 2020).

A pandemia da COVID-19 resultou em altas taxas de hospitalização e admissão em unidades de terapia intensiva (UTI). O vírus SARS-CoV-2 infectou mais de 220 milhões de indivíduos em todo o mundo entre dezembro de 2019 e agosto de 2021, e sua doença associada

(COVID-19) causou mais de 4,5 milhões de mortes neste período (D'ANTONIO *et al.*, 2021). A COVID-19, doença multiorgânica, pode causar problemas respiratórios substanciais e manifestações extrapulmonares. Além dos sintomas respiratórios, muitos pacientes apresentam sintomas cardiovasculares, como palpitações cardíacas e aperto/dor no peito, como manifestação clínica inicial da COVID-19 (LUO *et al.*, 2021).

1.2 Complicações cardiovasculares associadas à COVID-19.

Foi observado que a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 trata-se de uma ativação da resposta inflamatória, ela pode colaborar para a patogênese da disfunção de múltiplos órgãos por conta da “tempestade de citocinas” (NADIM *et al.*, 2020). Vários fatores de risco foram identificados e que aumentam a gravidade da doença entre eles: idade avançada, sexo, etnia, tipo sanguíneo, doenças renais, doenças respiratórias e doenças cardiovasculares (D'ANTONIO *et al.*, 2021).

Estudos estruturais mostraram que a proteína *spike* transmembrana (proteína S) na superfície viral medeia a entrada do vírus SARS-CoV-2 nas células. O domínio de ligação ao receptor na proteína S reconhece o receptor da célula hospedeira, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que atua como um receptor funcional para entrada viral (FARSHIDFAR; KOLEINI; ARDEHALI, 2021). A enzima conversora de angiotensina 2 é uma aminopeptidase relacionada à membrana, amplamente expressa, detectada no coração, pulmões, pericitos e vasos, entre outros. O acesso do vírus no tecido miocárdico pode inutilizar ou destruir a célula hospedeira, contribuindo para o desbloqueio de sinais de perigo e ativação da resposta imune do hospedeiro, ocasionando lesão miocárdica (LEE *et al.*, 2021).

O vírus SARS-CoV-2 pode afetar o sistema cardiovascular também por mecanismos indiretos por causa da desregulação da via renina angiotensina, a hiper inflamação leva à disfunção endotelial e ativação de pró-coagulante, fatores com trombose microvascular e desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio. Esses mecanismos podem ocorrer na presença de condições cardiovasculares preexistentes ou em pacientes sem história clínica de doença cardiovascular. Diante do exposto, indivíduos com comorbidades cardiovascular correm maior risco de sofrer uma infecção pelo vírus SARS-CoV-2 mais agressiva e disporem de complicações cardiovasculares relacionadas a doença (PRETE *et al.*, 2022).

A hiperatividade inflamatória sistêmica pode resultar em eventos coronarianos agudos ao ser desencadeada pela infecção viral e mediada pelas citocinas circulantes que

interagem com placas ateroscleróticas preexistentes, possivelmente causando instabilidade e ruptura da placa, levando a um infarto do tipo 1. O vírus pode atacar o sistema cardiovascular por diferentes estratégias: por meio de dano direto de miócitos, bem como por mecanismos indiretos devido à desregulação da via de transdução de sinal (RAS), hiper inflamação levando à disfunção endotelial em diferentes distritos e ativação de fatores pró-coagulantes com e desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio. Esses mecanismos podem ocorrer na presença de condições cardiovasculares preexistentes ou em pacientes sem história clínica de doença cardiovascular (DCV). No entanto, indivíduos com comorbidades cardiovasculares correm maior risco de sofrer uma infecção pelo vírus SARS-CoV-2 mais agressiva e as complicações cardiovasculares relacionadas (PRETE *et al.*, 2022).

Eventos coronarianos agudos em pacientes com COVID-19 foram relatados desde o surgimento da pandemia. Em uma revisão sistemática de 1.527 pacientes com COVID-19, 8% apresentaram infarto agudo do miocárdio e o risco de infarto do miocárdio foi 13 vezes maior em pacientes com sintomas clínicos graves (FARSHIDFAR; KOLEINI; ARDEHALI, 2021). Especificamente, a lesão do miocárdio evidenciada por biomarcadores cardíacos elevados foi relatada em até 30% dos pacientes hospitalizados com COVID-19 e em até 55% naqueles com doença cardiovascular preexistente (SALABEI *et al.*, 2022).

Relata-se que a aterosclerose é o processo fisiopatológico subjacente mais comum nas DCV. Relaciona-se a um distúrbio inflamatório crônico generalizado da parede arterial que muitas vezes leva à incapacidade e até à morte. Em seus estágios finais, a aterosclerose se manifesta como uma lesão da camada íntima da parede arterial e acúmulo de placas. Erosão subsequente ou ruptura de placas ateroscleróticas desencadeiam eventos trombóticos que podem ser potencialmente fatais. Décadas de acentuada pesquisa deixaram claro que a aterosclerose tem uma patogênese complexa, cujos principais componentes são o acúmulo de lipídios e a inflamação crônica na parede arterial. A aterosclerose é classicamente associada com metabolismo lipídico alterado e hipercolesterolemia. No entanto, a patogênese da doença parece ser mais complexa do que as alterações do metabolismo lipídico e envolve múltiplos fatores, sendo o mais proeminente deles a inflamação (POZNYAK *et al.*, 2020). Já o HDL é geralmente considerado antiaterogênico, pois é o mediador crítico do transporte reverso de colesterol, que promove o efluxo de colesterol de macrófagos e células espumosas. A diminuição do HDL foi inversamente correlacionada com eventos CV entre pacientes ateroscleróticos (GUO; MA, 2022).

1.3 Tempestade de citocinas

O sistema imunológico desempenha um papel fundamental na determinação do curso das infecções virais. A resposta inflamatória desregulada, seja ela insuficiente ou exacerbada, desencadeia uma menor capacidade de resolução da doença, levando a efeitos nocivos ao organismo. Essa inflamação desregulada como já vimos é chamada de tempestade de citocinas e é caracterizada pela produção exacerbada de citocinas a partir de macrófagos ativados, células dendríticas, neutrófilos, monócitos, células NK, linfócitos T e B e células endoteliais e epiteliais. A ativação de mecanismos da imunidade inata resulta no aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como: IL-6, IL-1 β , Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α) e IL-18, além das quimiocinas responsáveis para recrutar células imunes para tecidos infectados (YE; WANG; MAO, 2020).

Falando um pouco das citocinas pró-inflamatórias, a IL-6 é uma glicoproteína que pode ser produzida pelo estroma, quase todas as células imunes e outras células, como células endoteliais, fibroblastos, queratinócitos e células tumorais. Está bem estabelecido que a IL-6 tem um papel crucial na diferenciação de células B e na produção de anticorpos. Outros papéis imunomoduladores da IL-6 estão ligados ao desenvolvimento de CD4 pró-inflamatório autorreativo, resposta das células T, estimulação da atividade dos linfócitos T citotóxicos, regulação do T-helper 17 e equilíbrio regulador das células T. Além disso, a IL-6 desempenha um papel regulador crítico na homeostase, como a resposta de fase aguda e a hematopoiese. Já a IL-1 β é sintetizada como proteína precursora, portanto, proteases celulares específicas são necessárias para clivar e formar citocinas maduras para interagir com os receptores da superfície celular. Ela é liberada principalmente pelo inflamassoma NLRP3 que controla a maturação pela ação da caspase 1 (MONTAZERSAHEB *et al.*, 2022).

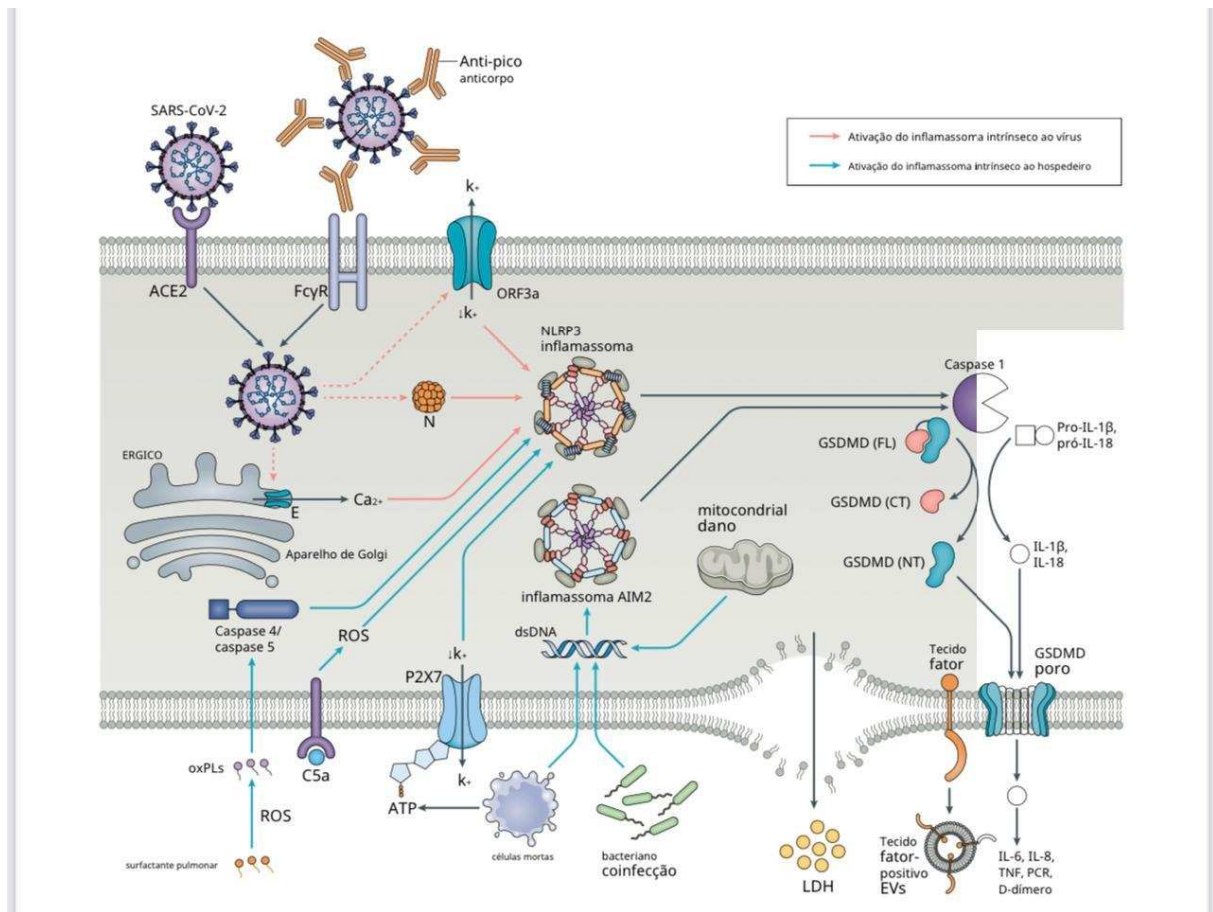
O fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) está relacionado com a redução do calibre das vias aéreas e aumento da neutrofilia no epitélio do trato respiratório. O TNF- α pode deteriorar diretamente o epitélio respiratório ao produzir citocinas inflamatórias como fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos, IL-8 e moléculas de adesão intercelular (ICAMs) (MONTAZERSAHEB *et al.*, 2022).

E ainda é necessário destacar a Interleucina-18 (IL-18) é uma citocina pró-inflamatória primordial pertencente à família da Interleucina-1, ela é produzida pelos macrófagos na gênese da resposta inflamatória. É responsável pela regulação tanto da resposta T-helper 1 (Th1) quanto da T-helper 2 (Th2), além de estar associada à exacerbção da

inflamação e dano tecidual. A IL-18 foi relatada como um preditor da seriedade da infecção (COUTINHO *et al.*, 2022).

Foi apontado desde o surgimento da pandemia que comorbidades preexistentes e a consequente resposta hiper inflamatória poderiam estar etiologicamente ligadas através da sinalização hiperativa do inflamassoma, o que pode explicar a associação dessas comorbidades com COVID-19 grave no contexto de doença crônica inflamatória, bem como para a progressão da COVID-19 no contexto de uma resposta inflamatória aguda robusta à infecção. Como visto na figura 3 os inflamassomas são complexos proteicos citosólicos os sensores de inflamassoma canônicos, principalmente em monócitos, macrófagos e células epiteliais de barreira, oligomerizam e recrutam a proteína semelhante a um ponto associado à apoptose do adaptador contendo um CARD (ASC) para formar pontos de inflamassoma, dentro dos quais a caspase 1 inflamatória é recrutado e ativado (VORA, 2021). A partir da ativação dos inflamassomas, citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β e IL-18 são ativadas e liberadas no meio extracelular, levando à piroptose (morte celular por lise) e inflamação (COUTINHO *et al.*, 2022). A piroptose é um processo de morte celular altamente regulado, que desempenha um papel essencial na patogênese de várias doenças cardiovasculares e envolve células endoteliais, células musculares lisas vasculares e cardiomiócitos. Este processo ocorre em pacientes que sofrem de infarto do miocárdio (IM), cardiomiopatia, aterosclerose (As) e insuficiência cardíaca (IC) (ZHAOLIN *et al.*, 2018). Quando esse processo está superativado, a inflamação exacerbada desencadeia o agravamento da doença. Estudos mostram que o inflamassoma NLRP3 é altamente expresso em pacientes com COVID-19, sendo um potencial marcador de gravidade da doença (COUTINHO *et al.*, 2022).

Figura 3 – Mecanismo de ativação do inflamassoma.



Fonte: VORA, Setu M.. Ativação do inflamassoma no cerne do COVID-19 grave. *Nature Reviews Immunologia*. S.I, p. 694-703. nov. 2021.

1.4 Marcadores laboratoriais de risco ateroesclerótico.

O perfil lipídico, também conhecido lipidograma, é um grupo de testes capaz de determinar a quantidade de lipídios na circulação sanguínea. Normalmente, o exame é solicitado para avaliar o risco de doença cardíaca coronária. Desse grupo de exames vamos destacar alguns como o não-HDL-C, que é definido como todo o colesterol presente em partículas de lipoproteína potencialmente aterogênicas que incluem colesterol de densidade muito baixa, colesterol de densidade intermediária, lipoproteína(a) e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C). O não-HDL-C é, portanto, às vezes considerado um marcador ainda melhor do que o LDL-C. A dosagem do não-HDL-C tem a vantagem de não requerer jejum, sendo mais prática, confiável e barata do que a avaliação de outras frações lipídicas. O

não-HDL-C é considerado um potencial e importante marcador de risco, particularmente em pacientes com diabetes, síndrome metabólica ou obesidade (MOURA, 2019).

Outro marcador é triglicerídeo (TG), a associação entre ele e risco cardiovascular (CV) tem sido cheia de questões: desde a variabilidade dos níveis de TG, até sua associação inversa com o colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL-C) e se devem ser medidos em jejum ou não. Muitos grandes estudos encontraram uma associação significativa entre TG e doença cardiovascular (DCV). O Paris Prospective Study, o Lipid Research Clinics Follow-up Study, o Reykjavik study e o European Prospective Investigation of Cancer (EPIC Norfolk) mostraram uma relação entre os níveis de TG e DCV, enquanto o Multiple Risk Factor Intervention Trial, o Copenhagen City Estudo do Coração, o Copenhagen General Population Study e o Women's Health Study encontraram uma relação ainda mais forte entre níveis de TG fora do jejum e DCV; como a maioria das pessoas se alimentam regularmente ao longo do dia, os lipídios fora do jejum podem ser um melhor indicador das concentrações médias de lipídios no sangue (MOURA, 2019).

Apesar de o colesterol LDL ser o marcador lipídico clínico mais comumente utilizado para segmentar o risco associado a lipídios, todas as lipoproteínas contendo apoB podem afetar o risco de eventos cardiovasculares adversos graves. A apolipoproteína B (apoB) é um elemento estrutural essencial das partículas de lipoproteínas aterogênicas. Cada partícula de lipoproteína contendo apoB contém 1 molécula de apoB, de modo que a concentração de apoB fornece uma medida da concentração total de partículas de lipoproteína aterogênica circulantes. Em pacientes com pré disposições cardiovasculares, os níveis de apoB fornecem informações prognósticas incrementais sobre o risco de doença cardiovascular aterosclerótica, eventos cardiovasculares adversos maiores e morte, além daquela fornecida apenas pelo LDL-C. Além disso, em pacientes com alterações pró-aterogênica na composição das lipoproteínas não refletida pelos níveis de LDL-C, como no diabetes mellitus tipo 2 ou obesidade, a concentração de apoB pode refletir o excesso de risco aterosclerótico com mais precisão do que o LDL-C (HAGSTRÖM *et al.*, 2022).

Ademais a apolipoproteína A1 é a principal proteína da partícula HDL, faz parte da fração lipídica não aterogênica (HDL-c), encarregada de estimular o transporte reverso do colesterol, capturando o excesso dos tecidos e redirecionando para o fígado. Além disso, pode vetar a oxidação do LDL-c, ajuda na remoção de produtos tóxicos e possui propriedades anti-inflamatórias (CASTRO *et al.*, 2019). Atualmente, o índice apo B/apo A1 tem sido descrito como melhor preditor de risco cardiovascular do que as concentrações de lipídios e lipoproteínas. Assim, o índice apo B/apo A1 representa o equilíbrio entre lipoproteínas

aterogênicas e anti aterogênicas. Níveis elevados de apo B, níveis reduzidos de apo A1 têm sido consistentemente associados ao risco de DCVs (SOARES *et al.*, 2018).

Temos ainda a partícula Lipoproteína A que é uma lipoproteína plasmática mais aterogênica do que a LDL em uma base molar porque a primeira contém todos os componentes aterogênicos da LDL mais apo(a). A Lp(a) tem uma duração maior tempo de residência no plasma do que o LDL. O papel fisiológico da Lp(a) não está totalmente elucidado, mas as premissas incluem o fornecimento de colesterol para proliferação celular durante o reparo e redução do risco de sangramento aumentado, principalmente durante o parto, por meio da inibição da fibrinólise. Um alto nível de Lp(a) está fortemente associado à extensão e gravidade da aterosclerose coronária e carga total da placa coronária, em pessoas aparentemente saudáveis. Muitos vulneráveis, as placas sofrem repetidas rupturas e cicatrização silenciosas, resultando em rápida progressão da aterosclerose, processo bem documentado no tronco da artéria coronária esquerda. Lp(a) ainda é pouco reconhecida pelos médicos (ENAS *et al.*, 2019).

Proteína C-Reativa (PCR) é produzida principalmente nos hepatócitos e cuja transcrição do mRNA é influenciada pela IL-6 e IL-1, é apresentada em resposta a uma infinidade de estímulos, como infecções e traumas, fazendo parte de um mecanismo inespecífico de defesa inata. O único deliberativo de sua concentração plasmática é sua taxa de síntese, tornando-se um biomarcador relevante para avaliar a intensidade dos estímulos que levam à sua produção. Mesmo assim, a PCR é um marcador a jusante que provavelmente não está diretamente relacionado ao próprio processo aterogênico (VILELA; FONTES-CARVALHO, 2021). Todavia, um indicador prognóstico benéfico em pacientes com a síndrome coronariana aguda (SCA), pois níveis elevados de PCR são preditores independentes de morte cardíaca e insuficiência cardíaca congestiva. É o marcador inflamatório mais utilizado na prática clínica de rotina (WANG *et al.*, 2020).

Postula-se que a inflamação desempenha um papel importante na aterogênese. Por exemplo, relatórios recentes vincularam a PCR sérica elevada à aterosclerose e suas complicações, conforme resumido em várias visões gerais. Além da PCR, uma ampla gama de citocinas e quimiocinas foi investigada como marcadores de risco, mas também como possíveis fatores de risco para desenvolvimento de aterosclerose. Entre eles está a IL-18, que é uma citocina pró-inflamatória com papel central na cascata inflamatória. Uma explicação pode ser que a IL-18, sendo um fator indutor de IFN, tem um papel fundamental na ruptura da placa. Essa hipótese é corroborada pelos achados de que placas carotídeas de pacientes sintomáticos expressam mais IL-18 do que placas de pacientes assintomáticos. Os resultados de um estudo em Estocolmo vão ao encontro desses achados, mostrando que diferentes características da

síndrome metabólica, como IMC, triglicerídeos, HDL-colesterol, pressão arterial e insulina, estão relacionadas aos níveis de IL-18 (KONG *et al.*, 2022).

2. JUSTIFICATIVA

Até o final da quinquagésima segunda (52^o) semana epidemiológica (SE) de 2022, no dia 31 de dezembro de 2022, foram confirmados 660.300.641 casos de Covid-19 no mundo. no Brasil foram cerca de 36.331.281 casos. O Brasil obteve o segundo maior número de mortos (693.853), ficando atrás apenas dos Estados Unidos (1.092.674) (SAÚDE, 2023). A pandemia de COVID-19 testemunhou um declínio global substancial nas hospitalizações por doença cardiovascular aguda, menos procedimentos diagnósticos e intervencionistas e menos pacientes ambulatoriais e consultas comunitárias. Foi observado atrasos na procura de ajuda e atendimento médico, relatos independentes de aumento de mortes em residências e lares de idosos e relatos de aumento da gravidade dos casos entre aqueles que chegaram ao hospital. Pode-se inferir que o medo do contágio, as campanhas de permanência em casa e os serviços médicos de emergência sobrecarregados impediram e retardaram a hospitalização de pacientes indispostos (NADARAJAH *et al.*, 2022).

Em janeiro de 2022, a *American Heart Association*, publicou em sua página oficial, uma nota técnica que destacava possíveis problemas cardíacos desencadeados pela Covid-19, em seu período de pós infecção. Destacando possíveis efeitos a longo e curto prazo, mostrando-se consideráveis os números de casos um ano após a contaminação (MORSCHER., 2022).

As doenças cardiovasculares constituem a principal causa de morbimortalidade no Brasil e no mundo. Aproximadamente um terço de todos os óbitos ocorrem devido às DCV. Além disso, constituem uma das principais causas de internação hospitalar prolongada e de gastos em saúde no Brasil. A maior parte das DCV resulta de um estilo de vida pouco saudável e de fatores de risco modificáveis. Perfil lipídico alterado, diabetes *mellitus*, tabagismo, idade avançada, história familiar, sedentarismo e excesso de peso são os principais fatores que predisõem ao aparecimento de DCV. Quanto mais precocemente forem identificados os fatores de risco, maior a possibilidade de prevenção e de redução das suas complicações (SOARES *et al.*, 2018).

Nem tudo se sabe sobre a patogênese das doenças cardíacas agudas na COVID-19 e seu diagnóstico laboratorial ainda é complicado. As causas são multifatoriais e envolvem além do dano direto viral uma intensa inflamação e desregulada resposta imunológica (NADIM *et al.*, 2020). Ademais, tendo em vista as doenças cardiovasculares e o grau de mortalidade nos pacientes com COVID-19 no Brasil, o desenvolvimento desse projeto é importante pois busca através de parâmetros do perfil lipídico e dos níveis de IL-18 que trarão dados ligados ao estado de inflamação crônica avaliar o risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares em pacientes com COVID-19.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Associar o perfil lipídico com os níveis de interleucina 18 em pacientes com COVID-19.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar os parâmetros do perfil lipídico em pacientes com COVID-19.
- Avaliar os níveis de IL-18 em pacientes com COVID-19.
- Correlacionar os parâmetros do perfil lipídico com IL-18 em pacientes com COVID-19.

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho de estudo

O presente estudo trata-se de um estudo observacional, analítico e transversal que avaliou uma amostra composta por 260 pacientes. O período de recrutamento dos pacientes com COVID-19 compreendeu de fevereiro a julho de 2021, momento em que ocorreu a segunda onda de casos de COVID-19 ainda sem disponibilidade de vacinas para a população.

4.2 Aspectos éticos

O projeto foi submetido e aprovado no Comitê de Ética da Universidade Federal do Ceará pelo parecer nº4505911 e através da Plataforma Brasil sob o número de Certificado de Apresentação e Apreciação Ética (CAAE) 40615320.9.0000.5054.

A participação no estudo foi voluntária através de abordagem nas unidades com o preenchimento de formulário estruturado e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, além das medidas antropométricas e da coleta de amostras de sangue total e soro.

A obtenção e divulgação das informações do estudo seguiram as normas estabelecidas pela Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os participantes tiveram seus dados de identidade preservados.

4.3 Critério de inclusão e exclusão

Todos os participantes da pesquisa responderam a um questionário estruturado e doaram voluntariamente amostras de sangue, estas foram coletadas por profissional habilitado em dois tubos à vácuo (com ativador de coágulo e EDTA), em seguida foram aliqüotadas em microtubos e armazenadas em temperatura de -80 °C. O diagnóstico da COVID-19 foi realizado em uma unidade ambulatorial de referência de Fortaleza/CE, seguindo os critérios clínicos (síndrome respiratória aguda) e o resultado do teste RT-qPCR (*Reverse Transcription-quantitative Polymerase Chain Reaction*) para o vírus SARS-CoV-2 em amostras de *swab* orofaríngeo. O grupo controle é formado por pacientes atendidos em ambulatório com condição negativa para COVID-19.

A partir das respostas ao questionário estruturado sobre idade, sexo, histórico familiar de doenças cardiovasculares, dislipidemias, diabetes, hipertensão, uso de medicamentos e diagnóstico prévio de COVID-19. Foram adotados como critérios de inclusão possuir idade entre 18 a 60 anos e como critérios de exclusão possuir histórico de comorbidades,

diagnóstico prévio de dislipidemias, valor de triglicerídeos ≥ 400 mg/dL, uso de medicamentos corticosteroides e diagnóstico prévio de COVID-19.

4.4 Parâmetros laboratoriais

Amostras de soro foram utilizadas para as dosagens de colesterol total (CT), colesterol associado à lipoproteína de alta densidade (HDL-c) e triglicerídeos (TG) por método colorimétrico (Bioclin®, Belo Horizonte, Brasil) e apolipoproteínas A-I e B (Apo A-I e Apo B) por método imunoturbidimétrico (Randox®, Crumlin, Reino Unido). Os valores de colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) foram calculados pela fórmula de Friedewald ($LDL-c = CT - HDL-c + VLDL-c$, sendo $VLDL-c = TG/5$, quando $TG < 400$ mg/dL) (INFOTEC, 2022). Os valores de colesterol não-HDL (não-HDL-c) foram determinados matematicamente. As dosagens cinéticas e imunoturbidimétricas foram realizadas em equipamento automático BS-200 (Mindray, Shenzhen, China). Foram adotados os valores de referência para CT, HDL-c, Não-HDL-c, LDL-c e TG estabelecidos pela Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia como parâmetros de interpretação. A dosagem de IL-18 foi realizada por enzimaímmunoensaio (ELISA).

4.5 Análise estatística

O banco de dados foi construído no Microsoft Excel 2016 e as análises estatísticas foram performadas utilizando os softwares IBM-SPSS versão 20.0 e GraphPad Prism 6.0. A distribuição das variáveis categóricas foi realizada através do Qui-Quadrado, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para avaliar a normalidade dos dados numéricos, que em seguida foram analisadas por Teste de Mann-Whitney. A correlação entre duas variáveis numéricas independentes foi avaliada por correlação de Spearman. Para todos os testes, foi considerado o valor de significância de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

Foram analisados 260 pacientes, dentre os quais 169 eram pacientes sem COVID-19 e 91 eram pacientes ambulatoriais positivos para COVID-19. Os dados relacionados ao sexo apresentaram 103 feminino e 66 masculinos no grupo controle e 64 femininos e 27 masculinos no grupo COVID-19. Diante desses dados é possível notar uma prevalência do sexo feminino totalizando 61% do grupo controle e 70,3% do grupo COVID-19 (Tabela 1).

Tabela 1 – Dados relacionado ao sexo dos pacientes.

	Pacientes sem COVID-19 N=169 (%)	Pacientes com COVID-19 N=91 (%)
Masculino	66 (39)	27 (29,7)
Feminino	103 (61)	64 (70,3)

Fonte: próprio autor.

Comparando a distribuição de valores dos parâmetros lipídicos e IL-18, foi observado que o valor de colesterol total do grupo controle tem valores mais altos comparado ao grupo COVID-19, o mesmo se observa com o valor de apoB nos dois grupos. Já os outros parâmetros avaliados como HDL-C, não HDL-C, LDL-C, triglicerídeos, apoA-I e IL-18 não mostraram diferenças entre os valores encontrados no grupo controle e no grupo COVID (Tabela 2).

Tabela 2 - Comparação das distribuições de valores de IL-18 e parâmetros lipídicos entre o grupo controle e o grupo COVID-19.

Parâmetro	Controle	COVID-19	U	p
Colesterol Total (mg/dL)	194 (159-238,8) ₁₀₅₋₃₆₆	183 (151-217) ₁₀₇₋₃₃₇	6415,5	0,033
HDL-c (mg/dL)	51 (43,3-60) ₂₁₋₁₁₄	48 (38-59) ₂₈₋₁₀₃	6570,0	0,062
Não HDL-c (mg/dL)	141,5 (113,3-183) ₄₇₋₃₀₄	134 (97-165) ₅₂₋₂₈₆	6584,0	0,065
LDL-c (mg/dL)	114,4 (84-154,5) _{31,6-272,6}	106,2 (77-129) _{10,2-247,4}	6609,0	0,072
Triglicerídeos (mg/dL)	125 (80,3-204,5) ₂₂₋₃₉₇	123 (78-200) ₃₆₋₃₇₁	7214,5	0,455
Apo A-I (mg/dL)	152,6 (131,6-181,8) _{28,21-268,63}	145,3 (121,8-176) _{60,72-258,3}	6912,5	0,204

Apo B(mg/dL)	85,8 (69,2-96,6) _{16,6-140}	78 (63,6-92,9) _{35,5-136}	6464,5	0,040
IL-18 (pg/ml)	394,8 (315,91-496,4) _{39,5-}	394,8 (316-496) ₁₄₁₋	7931,5	0,617
	3669	5420,5		

Teste U de Mann-Whitney; Valores expressos em Mediana (Intervalo Interquartil) _{Mínimo-Máximo}; HDL-c – Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade; Não HDL-c – Fração do Colesterol não associada à Lipoproteína de Alta Densidade; Apo A-I – Apolipoproteína A-I; Apo B – Apolipoproteína B; IL-18 – Interleucina 18; Significância p < 0,05.

Ao correlacionar na tabela 3, os parâmetros lipídicos e IL-18, foi observado uma correlação negativa entre HDL-c e IL-18, ou seja, à medida que o HDL-c aumenta a IL-18 diminui tanto no grupo controle quanto no grupo COVID-19. Já no caso do não HDL-c, triglicerídeos e apoB se correlaciona somente no grupo controle de maneira positiva, na qual o aumento de não HDL-c, triglicerídeos e apoB leva ao aumento de IL-18.

Tabela 3 - Correlação de Spearman entre IL-18 e os parâmetros lipídicos.

Parâmetro	Controle		Covid-19	
	R	P	r	p
Colesterol Total (mg/dL)	0,087	0,264	-0,172	0,103
HDL-c (mg/dL)	-0,184	0,017	-0,263	0,012
Não HDL-c (mg/dL)	0,156	0,043	-0,112	0,289
LDL-c (mg/dL)	0,089	0,253	-0,162	0,124
Triglicerídeos (mg/dL)	0,174	0,024	0,127	0,231
Apo A-I (mg/dL)	0,031	0,693	-0,105	0,324
Apo B (mg/dL)	0,190	0,014	0,057	0,591

HDL-c – Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade; Não HDL-c – Fração do Colesterol não associada à Lipoproteína de Alta Densidade; Apo A-I – Apolipoproteína A-I; Apo B – Apolipoproteína B; Significância p < 0,05.

A fim de verificar os parâmetros do metabolismo lipídico quanto aos valores de referência estabelecidos pela Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia, foi constatado que para o HDL-c os pacientes do grupo COVID-19 possuíam com mais frequência valores fora do intervalo de referência (34,1%) enquanto o grupo controle possuía com menos frequência pacientes foram abaixo do valor de referência (17,2%). No caso do LDL-c já foi ao contrário os pacientes do grupo controle apresentaram com mais frequência valores fora do

intervalo de referência (40,2%) em relação ao grupo COVID-19(23,1%). Já outros testes como colesterol total, não HDL-c e triglicerídeos não apresentaram diferenças, conforme a tabela 4.

Tabela 4 – Distribuição quanto aos valores de referência dos parâmetros clássicos de perfil lipídico.

Parâmetro	VR	Controle N = 169 (%)	Covid-19 N = 91 (%)	P
Colesterol Total	<190,00 (mg/dL)	79 (46,7)	40 (44)	0,193
	>190,00 (mg/dL)	90 (53,3)	51 (56)	
HDL-c	>40,00 (mg/dL)	140 (82,8)	60 (65,9)	0,003
	<40,00 (mg/dL)	29 (17,2)	31 (34,1)	
Não HDL-c	<130,00(mg/dL)	71 (42)	47 (51,6)	0,152
	>130,0 (mg/dL)	98 (58)	44 (48,4)	
LDL-c	<130,00 (mg/dL)	101 (59,8)	70 (76,9)	0,006
	>130,00 (mg/dL)	68 (40,2)	21 (23,1)	
Triglicerídeos	<175,00 (mg/dL)	115 (68)	65 (71,4)	0,673
	>175,00 (mg/dL)	54 (32)	26 (28,6)	

Teste de Qui-quadrado; VR – Valor de Referência de acordo com a Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia; HDL-c – Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade; Não HDL-c – Fração do Colesterol não associada à Lipoproteína de Alta Densidade; Significância $p < 0,05$.

6. DISCUSSÃO

Uma ampla gama de citocinas e quimiocinas tem sido investigada como marcadores de risco da COVID-19, mas também como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose, entre elas a IL-18 é uma das principais. Em um estudo realizado no hospital Instituto José Frota, em Fortaleza, foi averiguado que os níveis de IL-18 foram maiores em pacientes que morreram em comparação com pacientes que receberam alta com COVID-19 grave. Estes dados estão associados ao fato de que a proporção de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias pode ser usada para estratificação de risco em pacientes hospitalizados com COVID-19 (COUTINHO *et al.*, 2022).

A IL-18 já foi relatada como um preditor da gravidade da infecção, ela regula as respostas Th1 e Th2, e sua produção aumentada pode levar a um estado inflamatório

exacerbado. Em pacientes com COVID-19, a IL-18 foi estudada por seu papel como componente dos inflamassomas. Os inflamassomas são complexos proteicos citosólicos importantes na resposta imune inata contra padrões moleculares associados a patógenos. A partir da ativação dos inflamassomas, citocinas pró-inflamatórias como IL-1 β e IL-18 são ativadas e liberadas no meio extracelular, levando à piroptose e inflamação. Quando esse processo está superativado, a inflamação exacerbada desencadeia o agravamento da doença. Além disso, a IL-18 também está associada ao agravamento e mortalidade em outras doenças virais, como influenza e dengue. Juntamente com outras citocinas, o aumento da expressão de IL-18 contribui para a síndrome de ativação de macrófagos, uma condição observada em doenças autoimunes e influenza (VORA, 2021).

A descontinuação na regulação do sistema imunológico, causada pelo aumento da demanda metabólica e a atividade pró-coagulante possivelmente são responsáveis por uma fração do aumento do risco de resultados adversos naqueles com doença cardiovascular relacionada ao COVID-19. Particularmente, a inflamação sistêmica pode mover as placas vasculares, enquanto a doença viral aumenta a atividade das citocinas, aumentando a demanda cardíaca, semelhante ao que ocorre na influenza (LONG *et al.*, 2020).

Nesse contexto, o presente estudo mostrou que o grupo controle possui valores mais altos de colesterol total e apo B comparado ao grupo COVID-19. Porém outros parâmetros avaliados como HDL-C, não HDL-C, LDL-C, triglicerídeos, apoA-I e IL-18 não mostraram diferenças entre os valores encontrados no grupo controle e no grupo COVID-19. Ademais foi encontrado uma relação negativa entre HDL-C e IL-18, essa associação ocorreu tanto para pacientes do grupo controle como para o grupo COVID-19 e mostrou que pacientes com valores altos de HDL-C tendem a ter valores baixos de IL-18. Entretanto, os triglicerídeos e apoB se correlacionaram de maneira positiva em ambos os grupos também, o aumento desses parâmetros leva ao aumento de IL-18. Ao comparar a frequência de valores encontrados dentro dos valores de referência da Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia foi constatado que mais pacientes do grupo COVID-19 apresentavam HDL-C fora do intervalo de referência em comparação com o grupo controle. Outro parâmetro que mostrou essa frequente diferença foi LDL-C do grupo controle. Outros testes como colesterol total, não HDL-c e triglicerídeos não apresentaram essa frequente diferença.

A apolipoproteína B é um componente chave de todas as lipoproteínas aterogênicas, incluindo LDL, VLDL e lipoproteína (a), que desempenham um papel importante no equilíbrio do colesterol. Está constatado que a ApoB é superior ao LDL-C na predição de doenças cardiovasculares. A Apolipoproteína B é um importante fator de risco para aterosclerose e

infarto do miocárdio devido à sua associação com perfis lipídicos aterogênicos (MOKHTARY *et al.*, 2022). Observações experimentais sugeriram que um dos primeiros eventos na aterogênese é a entrada de lipoproteínas aterogênicas contendo apoB no espaço subendotelial, onde elas interagem com componentes da matriz extracelular, levando ao aprisionamento de lipoproteínas com subsequente agregação e modificação oxidativa e depois para a geração de lipídios pró-inflamatórios. Esses lipídios pró-inflamatórios levam à disfunção endotelial que se manifesta com aumento da adesividade do endotélio às células mononucleares circulantes que, então, são recrutadas para o subendotélio auxiliadas pela produção local de citocinas inflamatórias (SHAH *et al.*, 2019). Para o efeito causal da ApoB na suscetibilidade ao COVID-19, estudos anteriores identificaram que a ApoB desempenhou um papel vital na infecção pelo vírus da hepatite C, facilitando a fusão do vírus ao hepatócito hospedeiro. No entanto, não está claro se o ApoB poderia regular de forma semelhante o processo de fusão dos coronavírus, e a ligação entre o ApoB e a infecção por SARS-CoV-2 precisa ser mais investigada (ZHANG *et al.*, 2021).

Ademais, o papel sugerido ao HDL mais popular tem sido o chamado transporte reverso do colesterol, uma via metabólica pela qual o HDL pode remover o colesterol das células carregadas de lipídios presentes na parede arterial e entregá-lo ao fígado para excreção, pelo menos em parte, com a biliar. Em estudos epidemiológicos, níveis baixos de HDL-C são preditivos de risco aumentado de DCV, essas descobertas levaram a esforços para descobrir terapias farmacológicas destinadas a aumentar os níveis de HDL-C (CASULA *et al.*, 2021).

Em um estudo retrospectivo na China todos os resultados sugeriram que a concentração de colesterol HDL pode estar intimamente associada à progressão e gravidade da infecção por COVID-19 devido ao potencial anti-inflamatório e antioxidante que componentes dessa lipoproteína podem exercer principalmente no endotélio. Na análise a área sob a curva ROC e valor razão ímpar ajustada indicou que o valor do colesterol HDL como uma avaliação da gravidade da infecção por COVID-19 era apropriado (HU *et al.*, 2020).

Além disso, no estudo de artrite psoriática os dados mostram que o perfil lipídico alterado está associado a concentrações séricas mais altas de IL-18. Embora não haja evidências diretas do efeito da IL-18 nas alterações dos níveis de lipídios no sangue, observou-se que os níveis de IL-18 se correlacionam significativa e positivamente com as concentrações de triglicerídeos e o valor de apoAI, mas inversamente com os níveis de HDL, especialmente em pacientes com artrite psoriática com envolvimento articular periférico. Também se observou uma correlação negativa muito mais forte entre as concentrações de IL-18 e HDL em pacientes com artrite psoriática com doença cardíaca isquêmica. Todos esses dados fortalecem a hipótese

de que existe uma conexão entre IL-18, inflamação sistêmica, dislipidemia e aterosclerose (BONEK *et al.*, 2022).

Uma revisão sistemática de Jefferis *et al.*, 2011 e Teixeira e Tam.,2018 relatou aumento dos níveis de triglicérides (TG) e proteína C-reativa (PCR) e diminuição dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) em pacientes com níveis séricos mais elevados de IL-18. Yamagami *et al.*,2005 também relataram uma relação positiva significativa entre o nível de IL-18 e idade, IMC, TG e PCR de alta sensibilidade (PCR-hs) e uma correlação negativa com glicemia de jejum, colesterol total e HDL. Tso *et al.*,2006 relataram uma diferença nos níveis séricos de TG entre pacientes com alto e baixo nível sérico de IL-18 (REZAIYAZDI *et al.*, 2022).

As partículas de LDL circulantes são captadas pelas células endoteliais por endocitose ou transcitose mediada por receptor. Os receptores endocíticos se ligam e transportam as LDL para o sistema endolisossomal onde, após a degradação, seus componentes são utilizados para as necessidades metabólicas. Os receptores transcitóticos se ligam e transportam LDL através das células endoteliais para as células e tecidos subjacentes. A transcitose de LDL é estimulada pela disfunção das células endoteliais e o acúmulo e retenção de LDL na íntima são um passo inicial na aterogênese. A formação de células carregadas de lipídios dependentes de LDL, que governa a iniciação e a progressão de lesões ateroscleróticas, é impulsionada pela modificação de LDL, de forma consistente com a hipótese de oxidação/modificação de LDL da aterogênese. O acúmulo de colesterol e a subsequente formação de células espumosas nos macrófagos ocorrem por meio do receptor *scavenger*, que é regulado positivamente pela LDL oxidada. As LDL oxidadas estão presentes não apenas nas paredes arteriais, mas também são encontradas na circulação, particularmente em pacientes com doenças cardiovasculares. Estudos recentes sugerem que LDL oxidadas podem ser transferidas entre as lesões ateroscleróticas e a circulação (LUCETTI *et al.*, 2020).

As limitações do estudo foram, principalmente em decorrência da demanda do atendimento ambulatorial, da participação espontânea no estudo e da disponibilidade de espaço nas unidades ambulatoriais de diagnóstico para o recrutamento dos pacientes. Além disso, os pacientes que estavam buscando o atendimento não se encontravam em jejum, ocasionando divergências entre as análises bioquímicas do lipidograma e o estado real do paciente. de espaço nas unidades ambulatoriais de diagnóstico para o recrutamento dos pacientes. É importante também salientar que, pelo caráter ambulatorial, não se pôde também obter informações sobre a gravidade da infecção, prognóstico, curso da doença e resposta ao

tratamento. Outra limitação foi a falta de equipamentos para determinação de outros parâmetros laboratoriais relevantes na prática clínico-laboratorial da COVID-19 com o D-dímero.

Juntos, os presentes achados sugerem uma associação de valores altos de HDL-c e valores baixos de IL-18 enquanto os altos valores de apoB se relaciona com altos valores de IL-18 tanto no grupo controle quanto no grupo COVID-19, fortalecendo a hipótese de conexão entre IL-18, inflamação sistêmica, dislipidemia e aterosclerose. Essa relação inflamatória não acontece apenas no grupo COVID-19 pois o grupo controle dessa pesquisa é formado por pacientes com condições inflamatórias. Além disso a COVID-19 foi associada a níveis baixos de HDL-c o que se correlaciona com eventos cardiovasculares entre pacientes ateroscleróticos, uma vez que HDL-c tem um papel antiaterogênico realizando o transporte reverso de colesterol. Este estudo mostra novas perspectivas com novas abordagens do perfil lipídico e da IL-18 nas doenças infecciosas como COVID-19. Tendo em vista que a COVID-19 causa várias complicações cardiovasculares e está associado a aumentos notáveis na morbidade e mortalidade em todo o mundo este trabalho contribui para o futuro da ciência. A associação dos parâmetros lipídicos com o risco de desenvolvimento de eventos cardiovasculares constitui uma importante ferramenta clínica de avaliação, tendo baixo custo, boa capacidade de predição, poucos interferentes e boa aplicabilidade na rotina. Com o conhecimento da interpretação adequada dos parâmetros convencionais do lipidograma acrescidos das predições ateroscleróticas, as equipes de diagnóstico, acompanhamento terapêutico e laboratorial terão importantes informações para melhor manejo da infecção e prevenção a complicações posteriores e agravamento em decorrência desses fatores.

7. CONCLUSÃO

Foi encontrado uma associação de valores altos de HDL-c e valores baixos de IL-18. Para não HDL-c, triglicerídeos e apoB, à medida que eles se elevam o valor de IL-18 também aumenta, mostrando a correlação entre resposta inflamatória mediada por IL-18. Além disso a COVID-19 foi associada a níveis baixos de HDL-c o que pode ser um risco para indivíduos que tenham placas ateroscleróticas.

REFERÊNCIAS

- BENVENUTO, Domenico; GIOVANETTI, Marta; CICCOCCHI, Alessandra; SPOTO, Silvia; ANGELETTI, Silvia; CICCOCCHI, Massimo. The 2019-new coronavirus epidemic: Evidence for virus evolution. *Journal of Medical Virology*, vol. 92, no. 4, p. 455–459, 7 Apr. 2020. DOI 10.1002/jmv.25688. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25688>.
- 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 – Vigilância de Síndromes Respiratórias Agudas COVID-19, 05 Agosto de 2020:58p. Disponível em: https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2020/08/af_gvs_coronavirus_6ago20_ajustes-finais-2.pdf.
- BONEK, Krzysztof *et al.* Associações de IL-18 com perfil de risco cardiovascular alterado em artrite psoriática e espondilite anquilosante. *Journal Of Clinical Medicine*, [S.L.], v. 11, n. 3, p. 766, 30 jan. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11030766>.
- CASTRO, Ana Paula Pereira *et al.* Aumento da relação ApoB/ApoA1 está associado a excesso de peso, adiposidade corporal e perfil lipídico alterado em crianças. *Jornal de Pediatria, Viçosa*, v. 95, n. 2, p. 238-246, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2017.12.008>.
- CAVALCANTE, João Roberto; CARDOSO-DOS-SANTOS, Augusto César; BREMM, João Matheus; LOBO, Andréa de Paula; MACÁRIO, Eduardo Marques; OLIVEIRA, Wanderson Kleber de; FRANÇA, Giovanni Vinícius Araújo de. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, [S.L.], v. 29, n. 4, p. 1-13, ago. 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742020000400010>.
- CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Constituição (2012). Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Resolução Nº 466, de 12 de Dezembro de 2012. Brasília, DF, 13 jun. 2013.
- COUTINHO, Lucyana Lc *et al.* IL-18 elevada prediz mau prognóstico em pacientes críticos com COVID-19 em um hospital brasileiro em 2020–21. *Future Microbiology*, Fortaleza, v. 17, n. 16, p. 1287-1294, nov. 2022. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb-2022-0057>.
- D'ANTONIO, Matteo; NGUYEN, Jennifer P.; ARTHUR, Timothy D.; MATSUI, Hiroko; D'ANTONIO-CHRONOWSKA, Agnieszka; FRAZER, Kelly A.; CHAMNANPHON, Monpat. SARS-CoV-2 susceptibility and COVID-19 disease severity are associated with genetic variants affecting gene expression in a variety of tissues. *Cell Reports*, vol. 37, no. 7, p. 110020, 2021. DOI 10.1016/j.celrep.2021.110020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110020>.
- ENAS, Enas A. *et al.* Lipoproteína (a). *Indian Heart Journal*, Lisle, v. 71, n. 2, p. 99-112, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2019.03.004>.
- FARSHIDFAR, Farnaz; KOLEINI, Navid; ARDEHALI, Hossein. Cardiovascular complications of COVID-19. *Jci Insight*, Chicago, v. 6, n. 13, p. 1-15, 8 jul. 2021. American Society for Clinical Investigation. <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.148980>.
- GUO, Xuantong; MA, Lihong. Inflammation in coronary artery disease-clinical implications of novel HDL-cholesterol-related inflammatory parameters as predictors. *Coronary Artery*

Disease, Pequim, v. 34, n. 1, p. 66-77, 26 out. 2022. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mca.0000000000001198>.

HAGSTRÖM, Emil *et al.* Apolipoprotein B, Residual Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome, and Effects of Alirocumab. *Circulation*, Uppsala, v. 146, n. 9, p. 657-672, 30 ago. 2022. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/circulationaha.121.057807>.

HU, Xingzhong *et al.* O declínio do colesterol de lipoproteína de alta densidade no soro está associado à gravidade da infecção por COVID-19. *Clinica Chimica Acta*, Zhejiang, v. 510, n. 1, p. 105-110, nov. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.015>.

INFOTEC. Determinação do LDL: os inconvenientes em se utilizar a fórmula de friedewal. Os inconvenientes em se utilizar a fórmula de Friedewal. Disponível em: https://labtest.com.br/wp-content/uploads/2016/09/INFOTEC_V.01___Determinacao_do_LDL.pdf. Acesso em: 10 ago. 2022.

JEFFERIS, Barbara J.M.H. *et al.* Interleucina 18 e doença coronariana: estudo prospectivo e revisão sistemática. *Atherosclerosis*, London, v. 217, n. 1, p. 227-233, jul. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.015>.

KONG, Peng *et al.* Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention. *Signal Transduction And Targeted Therapy*, Estocolmo, v. 7, n. 1, p. 131-155, 22 abr. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-022-00955-7>.

KUNNUMAKKARA, A. B. *et al.* COVID-19, cytokines, inflammation, and spices: How are they related? *Life sciences*, v. 284, 1 nov. 2021.

LEE, Clement C. E. *et al.* COVID-19-Associated Cardiovascular Complications. *Diseases*, Dundee, v. 9, n. 3, p. 47-59, 29 jun. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/diseases9030047>.

Li G *et al.* Coronavirus infections and imune responses. *J Med virol*, 2020, 92(4):424-432.

LONG, Brit *et al.* Cardiovascular complications in COVID-19. *The American Journal Of Emergency Medicine*, [S.L.], v. 38, n. 7, p. 1504-1507, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>.

LUCHETTI, Francesca *et al.* Receptores de LDL, cavéolas e colesterol na disfunção endotelial: oxldls cúmplices ou vítimas?. *British Journal Of Pharmacology*, Urbino, v. 178, n. 16, p. 3104-3114, 18 out. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bph.15272>.

LUO, Jinwen *et al.* Cardiovascular disease in patients with COVID-19: evidence from cardiovascular pathology to treatment. *Acta Biochimica Et Biophysica Sinica*, Shanghai, v. 53, n. 3, p. 273-282, 1 jan. 2021. China Science Publishing & Media Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1093/abbs/gmaa176>.

Mokhtary, N., Mousavi, S.N., Sotoudeh, G. *et al.* O alelo deleção do gene Apo B está associado a maior inflamação, estresse oxidativo e dislipidemia em pacientes diabéticos tipo 2 obesos: um estudo transversal analítico. *BMC Endocr Disord* 22, 73 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12902-022-00991-y>.

MONTAZERSAHEB, Soheila *et al.* Infecção por COVID-19. *Virology Journal*, Tabriz, v. 19, n. 1, p. 1-15, 26 maio 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>.

MOURA, José Pereira de. A redução dos triglicerídeos reduz o risco cardiovascular? *Revista Portuguesa de Cardiologia*, Coimbra, v. 38, n. 8, p. 543-545, ago. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2019.10.001>.

NADARAJAH, Ramesh *et al.* O dano colateral do COVID-19 aos serviços cardiovasculares. *European Heart Journal*, Reino Unido, v. 43, n. 33, p. 3164-3178, 28 maio 2022. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac227>.

NADIM, Mitra K. *et al.* COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th acute disease quality initiative (adqi) workgroup. *Nature Reviews Nephrology*, [S.L.], v. 16, n. 12, p. 747-764, 15 out. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>.

NAITO, Ryo *et al.* Relação dos níveis séricos de lipoproteína(a) com perfis de lipoproteína e apolipoproteína e doenças ateroscleróticas em pacientes japoneses com hipercolesterolemia familiar heterozigótica. *Journal Of Atherosclerosis And Thrombosis*, Tóquio, v. 29, n. 8, p. 1188-1200, 1 ago. 2022. Japan Atherosclerosis Society. <http://dx.doi.org/10.5551/jat.63019>.

POZNYAK, Anastasia *et al.* The Diabetes Mellitus–Atherosclerosis Connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *International Journal Of Molecular Sciences*, Moscou, v. 21, n. 5, p. 1835-1843, 6 mar. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21051835>.

PRETE, Armando del *et al.* COVID-19, Acute Myocardial Injury, and Infarction. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 29-39, mar. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccep.2021.10.004>.

REZAEYAZDI, Zahra *et al.* Interleucina-18 sérica e sua relação com a aterosclerose subclínica em lúpus eritematoso sistêmico. *Arya Atherosclerosis Journal*, Mashhad, v. 17, n. 1, p. 1-6, jan. 2022. Cardiovascular research institute, Isfahan University of Medical Sciences. <http://dx.doi.org/10.22122/arya.v17i0.2126>.

SALABEI, Joshua K. *et al.* COVID-19 e o sistema cardiovascular: uma atualização. *The American Journal Of Medical Sciences*. Gainesville, p. 139-147. ago. 2022.

SAÚDE, Ministério da. Boletim Epidemiológico Nº 146. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/covid-19/2022/boletim-epidemiologico-no-146-boletim-coe-coronavirus/view>. Acesso em: 05 abr. 2023.

SAÚDE, Organização Mundial da. Folha informativa sobre COVID-19. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19#:~:text=Os%20sintomas%20mais%20comuns%20da,febre%20C%20cansa%C3%A7o%20e%20tosse%20seca..> Acesso em: 19 maio 2022.

SHAH, Prediman K. *et al.* Inflamação na doença cardiovascular aterosclerótica. *F1000Research*, Lund, v. 8, n. 1, p. 1402-1412, 9 ago. 2019. F1000 Research Ltd. <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.18901.1>.

SILVA, Daylane Fernandes da; OLIVEIRA, Maria Liz Cunha de. Epidemiology of COVID-19: comparison between epidemiological bulletins. *Comunicação em Ciências da Saúde*, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 61-74, out. 2020.

SOARES, Luana Padua *et al.* Risco Cardiovascular na População Indígena Xavante. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, São Paulo, v. 6, n. 110, p. 542-550, jan. 2018. Sociedade Brasileira de Cardiologia. <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20180090>.

TEIXEIRA, Vítor; TAM, Lai-Shan. Novas percepções em lúpus eritematoso sistêmico e aterosclerose. *Frontiers In Medicine*, [S.L.], v. 4, n. 262, p. 1-17, 29 jan. 2018. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2017.00262>.

TSO, Tk *et al.* Relação das concentrações plasmáticas de interleucina-18 com fatores de risco cardiovascular tradicionais e não tradicionais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Reumatologia*. Oxford, p. 1148-1153. out. 2006.

VILELA, Eduardo M.; FONTES-CARVALHO, Ricardo. Inflamação e doença cardíaca isquêmica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, Porto, v. 40, n. 10, p. 785-796, out. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.repc.2021.02.011>.

VORA, Setu M.. Ativação do inflamassoma no cerne do COVID-19 grave. *Nature Reviews Imunologia*. S.I, p. 694-703. nov. 2021.

WANG, XI-Ying *et al.* Os Biomarcadores para Infarto Agudo do Miocárdio. *Biomed Research International*, Hangzhou, v. 2020, n. 1, p. 1-14, 17 jan. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/2018035>.

Yamagami, H. Associações dos níveis séricos de IL-18 com a espessura médio-intimal da carótida. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. [S.L], p. 1458-1462. jul. 2005.

YE, Qing; WANG, Bili; MAO, Jianhua. A patogênese e tratamento da 'Tempestade de citocinas' no COVID-19. *Revista de Infecção, China*, v. 80, n. 6, p. 607-613, jun. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.

ZHANG, Kun *et al.* Associações causais entre lipídios no sangue e risco de COVID-19: um estudo de randomização mendeliana de duas amostras. *Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology*, Shaanxi, v. 41, n. 11, p. 2802-2810, nov. 2021. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/atvbaha.121.316324>.

ZHAOLIN, Zeng *et al.* Papel da piroptose nas doenças cardiovasculares. *Cell Proliferation*, Yueyang, v. 52, n. 2, p. 1-16, 7 dez. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cpr.12563>.

8. ANEXO A: PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO DOS FATORES PREDITIVOS DE RISCO DA PROGRESSÃO CLÍNICA E A INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO GENÉTICO DAS CITOCINAS PRÓ INFLAMATÓRIA NA IMUNOPATOGENESE DA INFECÇÃO PELO COVID-19 DOSPACIENTES ASSISTIDOS NAS UNIDADES SENTINELAS DE PRONTO ATENDIMENTO DA PREFEITURA DE FORTALEZA

Pesquisador: GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 40615320.9.0000.5054

Instituição Proponente: Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.505.911

Apresentação do Projeto:

A síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) COVID-19, uma doença altamente contagiosa causada pelo coronavírus no corrente ano foi caracterizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como pandemia devido ao surto. A infecção causada pelo novo coronavírus tem alta mortalidade em uma pequena parcela da população infectada, especialmente em indivíduos idosos, imunodeprimidos, diabéticos, cardiopatas e hipertensos. Muitos infectados são assintomáticos ou apresentam sintomas leves a moderados, semelhantes ao estado gripal. O quadro clínico da

COVID-19 na forma mais severa é caracterizado por uma elevada resposta inflamatória de citocinas, com alterações hematológicas e da coagulação que podem levar ao dano tecidual e morte. O presente projeto será desenvolvido através das parcerias entre a Universidade Federal do Ceará, o Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará, Prefeitura Municipal de Fortaleza e a Fundação Oswaldo Cruz, tendo como objetivos principais investigar a influência de polimorfismos nos genes de citocinas pró-inflamatórias na imunopatogênese da infecção, assim como, verificar se os parâmetros bioquímicos e hematológicos que o paciente apresenta durante a infecção podem ou

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

UF: CE

Município: FORTALEZA

CEP: 60.430-275

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

não ser um fator preditivo de pior progressão

clínica em pacientes com COVID- 19. O projeto será realizado seguindo todos os preceitos éticos mediante submissão e aprovação no comitê de ética das Instituições envolvidas. Serão utilizadas amostras biológicas coletadas de pacientes com sintomas leves, moderados e graves atendidos nas diferentes Unidades Sentinela para COVID-19 implantadas pela Prefeitura de Fortaleza. A metodologia empregada inclui o diagnóstico e o quadro laboratorial que avaliam as funções do metabolismo hepático e renal incluindo perfil lipoproteico e carboidratos bem como os parâmetros

hematológicos. O diagnóstico laboratorial específico será baseado na sorologia para identificação de anticorpos IgG e IgM no sangue, detecção do ácido ribonucleico (RNA) viral por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) e na genotipagem do polimorfismo genético de citocina pró- inflamatórias, para estudar sua influência na patogênese da infecção por COVID-19. Os dados obtidos serão tratados em programa estatístico IBM-SPSS v20 através de testes paramétricos e não paramétricos e análises de correlação. Ao final da realização da pesquisa espera-se obter dados relativos à aplicação desses parâmetros inovadores na estratificação de risco e no diagnóstico precoce, uma vez que ainda existem lacunas relevantes a se preencher na literatura.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

1. Investigar se os valores lipídicos, hepáticos e renais podem ou não ser um fator preditivo de pior progressão clínica em pacientes com COVID19.2. Analisar a influência de polimorfismos nos genes IL-6, IL- 10, IL-12, MIF e TNF na imunopatogênese da infecção por COVID-19.

Objetivo Secundário:

1. Traçar o perfil sociodemográfico dos pacientes com COVID-19 atendidos nas unidades de pronto atendimento – UPAs, em relação aos riscos

dessa doença baseado nos fatores sociais (tabagismo, etilismo) e biológicos (antropométricos, bioquímicos e genéticos).2. Comparar o perfil

antropométrico dos pacientes com COVID-19 e correlacioná-los aos fatores de risco.3. Mensurar os marcadores hematológicos (Hemograma),

bioquímicos convencionais e não convencionais (PCR-us) nesta população para diagnosticar e estratificar o risco cardiovascular causados pelo novo

coronavírus.4. Associar a frequência dos alelos dos diferentes genótipos com a frequência de indivíduos assintomáticos que apresentam infecção

por COVID-19.5. Avaliar o efeito do polimorfismo genético sobre a gravidade do quadro clínico e

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

sobre o desenvolvimento de síndrome respiratória

aguda (SARS).6. Correlacionar a discriminação alélica para os polimorfismos e níveis séricos de citocinas. com as taxas de mortalidade, remissão e

suscetibilidade a medicamentos.7. Correlacionar a sintomatologia com a tipagem ABO em indivíduos cearenses.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos incluem a exposição de dados dos pacientes e os riscos inerentes à coleta de material biológico como hematomas e o desconforto do

paciente pelo tipo de coleta. Para a minimização desses riscos os dados serão guardados na nuvem com chaves de segurança, os pesquisadores

assinarão termos de responsabilidade e a coleta será feita por profissionais habilitados e experientes, com uso de materiais esterilizados e de boa

qualidade.

Benefícios:

Os pacientes participantes da pesquisa receberão os resultados de todos os exames realizados de forma gratuita, além da contribuição à literatura,

principalmente se tratando de uma doença nova e com poucas fontes de dados disponíveis.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Muito oportuna e importante em decorrência da relevância dos estudos direcionados ao covid-Sars

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em conformidade

Recomendações:

Publicação e ampla divulgação dos resultados

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com a Resolução CNS nº 466/2012, item XI.2, cabe ao pesquisador “elaborar e apresentar os relatórios parciais e final”.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Continuação do Parecer: 4.505.911

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_1650554.pdf	28/10/2020 15:28:15		Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	28/10/2020 15:27:25	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Outros	TERMO_DE_COMPROMISSO_PARA_UTILIZACAO_DE_DADOS_PROJETO_COVID_19.docx	19/10/2020 19:50:56	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Outros	OFICIO.pdf	19/10/2020 19:47:04	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Outros	CARTADEANUENCIA.pdf	19/10/2020 19:46:46	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Duaran_Lopes.docx	19/10/2020 19:42:35	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Janio.docx	19/10/2020 19:42:28	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Glautemberg.docx	19/10/2020 19:42:20	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Luciana_Pereira.docx	19/10/2020 19:42:11	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Ederson.docx	19/10/2020 19:41:05	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Mac_Dionys.docx	19/10/2020 19:40:56	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Mateus.docx	19/10/2020 19:40:50	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Prof_Ramon.docx	19/10/2020 19:40:40	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Prof_Tiago.docx	19/10/2020 19:40:29	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Profa_Goretti.docx	19/10/2020 19:40:19	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Assinada_DECLARACAO_DOS_PESQUISADORES_ENVOLVIDOS_NA_PESQUISA_Profa_Renata.docx	19/10/2020 19:40:11	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_PROJETO_COVID_19.docx	19/10/2020 19:39:45	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br

Solicitação registrada pelo CEP	CARTA_SOLICITANDO_APRECIACAO_CEP_UFC_DO_PROJETO_COVID_19.pdf	19/10/2020 19:39:28	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_TCLE_PROJETO_COVID_19.docx	19/10/2020 19:37:41	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Orçamento	DECLARACAO_DE_ORCAMENTO_FINANCEIRO_PROJETO_COVID_19.docx	19/10/2020 19:37:26	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOCOVID.docx	19/10/2020 19:36:51	GLAUTEMBERG DE ALMEIDA VIANA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Fortaleza, 21 de Janeiro de 2021

Assinado por:

**FERNANDO ANTONIO
FROTA BEZERRA
(Coordenador(a))**

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE

Município: FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br