



Universidade Federal do Maranhão
Agência de Inovação, Empreendedorismo, Pesquisa,
Pós-Graduação e Internacionalização
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto
Mestrado Acadêmico



**ESTUDO CASO-CONTROLE SOBRE O MODO DE
NASCIMENTO DE FETOS DE MULHERES COM E SEM
COVID-19 E OS MARCADORES INFLAMATÓRIOS PCR E
FERRITINA**

CARLA DÉA TRINDADE BARBOSA

**São Luís
2023**

CARLA DÉA TRINDADE BARBOSA

**ESTUDO CASO-CONTROLE SOBRE O MODO DE
NASCIMENTO DE FETOS DE MULHERES COM E SEM
COVID-19 E OS MARCADORES INFLAMATÓRIOS PCR E
FERRITINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto.

Área de concentração: Processos Biológicos em Saúde

Linha de pesquisa: Doenças Infecciosas e Endêmicas no Maranhão

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Fernanda Ferreira Lopes

Coorientadora: Prof^a Dr^a. Sally Cristina Moutinho Monteiro

Coordenador: Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade

São Luís
2023

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo (a) autor (a).

Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Barbosa, Carla Déa Trindade.

Estudo caso-controle sobre o modo de nascimento de fetos de mulheres com e sem COVID-19 e os marcadores inflamatórios PCR e ferritina / Carla Déa Trindade Barbosa. - 2023.

80 p.

Coorientador(a): Sally Cristina Moutinho Monteiro.

Orientador(a): Fernanda Ferreira Lopes.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, Universidade Federal do Maranhão, 2023.

1. Biomarcadores. 2. COVID-19. 3. Ferritina. 4. Gravidez. 5. Parto por cesárea. I. Lopes, Fernanda Ferreira. II. Monteiro, Sally Cristina Moutinho. III. Título.

CARLA DÉA TRINDADE BARBOSA

**ESTUDO CASO-CONTROLE SOBRE O MODO DE
NASCIMENTO DE FETOS DE MULHERES COM E SEM
COVID-19 E OS MARCADORES INFLAMATÓRIOS PCR E
FERRITINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do Maranhão para obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto.

A Banca Examinadora da Defesa de Mestrado, apresentada em sessão pública, considerou o candidato aprovado em: ____/____/____.

Prof^ª. Dr^ª. Fernanda Ferreira Lopes (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof^ª. Dr^ª. Sally Cristina Moutinho Monteiro (Coorientadora)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof^ª. Dr^ª Andréa Martins Melo Fontenele (Examinadora)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Prof^ª. Dr^ª. Ilka Kassandra Pereira Belfort (Examinadora)
Faculdade Laboro

Prof. Dr. Marcelo Souza de Andrade (Examinador)
Universidade Federal do Maranhão - UFMA

Aos meus amados: Maria da Graça, Domingos,
Déia e Marcelo (in memoriam).

Aos meus filhos: João Vítor e Vinícius.

AGRADECIMENTOS

À Santíssima Trindade, presença viva em mim, por ser a fonte de tudo que sou e posso vir a ser.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto (PPGSAD) na pessoa de todos os seus docentes e funcionários, por me permitir alcançar mais um degrau em minha formação acadêmica.

À minha orientadora Prof^{ra}. Dr^a. Fernanda Ferreira Lopes e à Prof^{ra}. Dr^a. Sally Cristina Moutinho Monteiro, minha coorientadora, por me conceder a oportunidade de tornar concreto este projeto de vida, através de suas orientações e contribuições na realização deste trabalho, meu agradecimento por sua parceria e incentivo ao longo da minha trajetória como mestranda.

Aos membros da banca examinadora que aceitaram o convite para fazer parte deste trabalho e por suas contribuições valiosas.

Ao Programa de Pesquisa para o SUS, por meio da Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA), pelo suporte financeiro desta pesquisa.

Ao Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e, em especial, à Unidade de Laboratório de Análises Clínicas e Histocompatibilidade, sua chefia e equipe, por seu apoio, que me permitiu a oportunidade de realizar este estudo, compreendendo a importância de seu desenvolvimento.

A todas as voluntárias que aceitaram participar deste estudo. Sem a sua colaboração ele não teria sido realizado.

À minha equipe de pesquisa, em especial à Raynara e à Giovanna, pela parceria e colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

A Alessandra Muniz, por sua amizade e presença incansável, pela melhor das parcerias que poderia ter durante todo o nosso “projeto” mestrado.

Ao grupo “Eita!”, que finalmente realiza o seu propósito, sempre me lembrarei de vocês.

A Malene, Mariana e Ana Cléa, por me incentivarem a perseverar e amparem nos momentos difíceis, como fazem as boas amigas.

Aos meus filhos por compartilhar comigo desta caminhada, por seu apoio e encorajamento, pela paciência e tolerância nas horas de ausência, compreendendo que tudo é por um bem maior, e por seu amor e alegria presentes em tudo, tornando a minha jornada mais abençoada.

Aos meus pais e minha avó Déia, tão queridos exemplos de amor, bondade, fortaleza e fé. Espelhos nos quais me inspirarei por toda a vida.

Aos meus irmãos e irmã, em especial ao meu amado Marcelo, cuja presença constante, apoio, amor e companheirismo jamais serão esquecidos.

A toda minha família, por compreenderem minha ausência em ocasiões tão particulares e preciosas para nós e por permanecerem acreditando e torcendo por mim.

A todas as pessoas, que colaboraram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

“Ad majorem Dei gloriam.”

(Inácio de Loyola)

RESUMO

Introdução: O SARS-CoV-2, agente etiológico da doença do coronavírus de 2019 (COVID-19), afeta o trato respiratório superior e inferior com envolvimento de múltiplos órgãos. As mulheres grávidas apresentam risco elevado de morbimortalidade e hospitalizações por COVID-19 devido às alterações imunofisiológicas. Resultados perinatais adversos e maior número de partos por cesárea sugerem associação entre infecção pelo coronavírus e complicações na gravidez com piores prognósticos. Ferritina e proteína C reativa são utilizadas como marcadores para monitorar o tratamento e o prognóstico dessa doença, pois variam conforme sua gravidade. A hiperferritinemia na COVID-19 está associada à mortalidade em pacientes críticos e influencia negativamente o desenvolvimento fetal. O estudo objetiva analisar o modo de nascimento e biomarcadores inflamatórios em gestantes infectadas pelo vírus SARS-CoV-2, a fim de identificar o marcador preditivo mais adequado para o desfecho gestacional. **Métodos:** Estudo observacional caso-controle pareado. O grupo caso incluiu 76 gestantes com diagnósticos positivos para COVID-19 e 76 gestantes controle, pareadas por idade. Os dados sociodemográficos e clínicos foram coletados dos prontuários físicos e/ou dos sistemas aplicativos do Hospital Universitário Materno Infantil da Universidade Federal do Maranhão. Foram realizadas análises dos marcadores ferritina sérica e proteína C reativa. As características clínicas e sociodemográficas foram analisadas em frequência e porcentagem, as variáveis categóricas pelos testes do Qui-quadrado, de G, de Z e Odds Ratio e as numéricas pelos testes de Normalidade e de Mann-Whitney. **Resultados:** As participantes apresentaram média de idade de 27,32 anos. A análise dos dados demonstrou haver associação entre a presença de COVID-19 e o modo de nascimento (a probabilidade de parto por cesárea entre as gestantes com COVID-19 foi 3 vezes superior às das grávidas sem essa doença - $p=0,0008$, e a maior probabilidade das gestantes com comorbidade terem COVID-19: 63 vezes superior às das sem infecção - $p<0,001$). Foi verificado também que o biomarcador ferritina sérica encontra-se mais elevado no grupo de gestantes com COVID-19 ($p=0.0131$), com o emprego do teste Z para duas amostras diferentes. Quanto aos níveis de ferritina sérica entre os grupos teste e controle com a variável modo de nascimento verificou-se que há diferença nos níveis de ferritina entre os dois grupos, tanto com o que realizou parto vaginal ($p=0,0185$) como as com cesárea ($p=0,0406$). **Conclusão:** As gestantes infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 apresentam mais chances de realizar parto por cesárea que as não infectadas, sendo observado que o marcador inflamatório ferritina estava significativamente mais elevado nesses casos.

Palavras-chave: COVID-19. Biomarcadores. Ferritina. Gravidez. Parto por cesárea.

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2, the etiologic agent of coronavirus disease 2019 (COVID-19), affects the upper and lower respiratory tract with multiorgan involvement. Pregnant women are at high risk of morbidity and mortality and hospitalizations due to COVID-19 due to immunophysiological changes. Adverse perinatal outcomes and a higher number of cesarean deliveries suggest an association between coronavirus infection and pregnancy complications with worse prognosis. Ferritin and C-reactive protein are used as markers to monitor the treatment and prognosis of this disease, as they vary according to their severity. Hyperferritinemia in COVID-19 is associated with mortality in critically ill patients and negatively influences fetal development. The study aims to analyze the mode of birth and inflammatory biomarkers in pregnant women infected with the SARS-CoV-2 virus, in order to identify the most appropriate predictive marker for the gestational outcome. **Methods:** Paired case-control observational study. The case group included 76 pregnant women with positive diagnoses for COVID-19 and 76 age-matched control pregnant women. Sociodemographic and clinical data were collected from physical records and/or application systems at the Hospital Universitário Materno Infantil at the Federal University of Maranhão. Analyses of serum ferritin and C-reactive protein markers were performed. Clinical and sociodemographic characteristics were analyzed in terms of frequency and percentage, categorical variables by Chi-square, G, Z and Odds Ratio tests, and numerical variables by Normality and Mann Whitney tests. **Results:** The participants had a mean age of 27.32 years. Data analysis showed an association between the presence of COVID-19 and the mode of birth (the probability of cesarean section among pregnant women with COVID-19 was 3 times higher than that of pregnant women without this disease - $p=0.0008$, and the greater probability of pregnant women with comorbidity having COVID-19: 63 times higher than those without infection - $p<0.001$). It was also verified that the serum ferritin biomarker is higher in the group of pregnant women with COVID-19 ($p=0.0131$), using the Z test for two different samples. As for the serum ferritin levels between the test and control groups with the variable mode of birth, it was found that there is a difference in ferritin levels between the two groups, both with the one who underwent vaginal delivery ($p=0.0185$) and the ones with cesarean section ($p=0.0406$). **Conclusion:** Pregnant women infected with the SARS-CoV-2 virus are more likely to undergo a cesarean delivery than non-infected ones, and it was observed that the inflammatory marker ferritin was significantly higher in these cases.

Keywords: COVID-19. Biomarkers. Ferritin. Pregnancy. Cesarean Section.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados sociodemográficos, idade gestacional durante a COVID-19 e resultados neonatais de mulheres grávidas atendidas em um hospital universitário de São Luís/Maranhão, Brasil.....	38
Tabela 2 - Associação entre COVID-19 com modo de nascimento e comorbidades em gestantes.....	40
Tabela 3 - Medidas resumo dos marcadores inflamatórios PCR e ferritina em gestantes com e sem COVID-19.....	40
Tabela 4 - Níveis de ferritina em gestantes com e sem COVID-19, segundo o modo de nascimento.....	42

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura e Genoma de RNA de fita simples de SARS-CoV-2.....	18
Figura 2 - Complicações da COVID-19 em múltiplos órgãos.....	20
Figura 3 - Os três estágios imunológicos da gravidez.....	21
Quadro 1 - Classificação clínica da COVID-19 segundo a gravidade.....	22
Figura 4 - Estrutura da ferritina.....	27
Figura 5A – Gráfico BoxPlot com a distribuição dos dados no marcador PCR em gestantes sem e com COVID-19.....	41
Figura 5B - Gráfico BoxPlot com a distribuição dos dados do marcador inflamatório ferritina em gestantes sem e com COVID-19.....	41

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AGHU - Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários
BetaCoV – Coronavírus beta ou beta-coronavírus
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
CK - Creatinofosfoquinase
CK-MB - Creatina quinase-MB
CNS - Conselho Nacional de Saúde
COVID-19 - Doença do Coronavírus de 2019
Curva ROC - Curva de Características Operacionais do Receptor
DNA - Ácido Desoxirribonucléico
ECA2 - Enzima Conversora Da Angiotensina 2
FS - Ferritina Sérica
FTH - Atividade da Ferrioxidase
FTL - Ligação do Ferro
HCG - Gonadotrofina Coriônica Humana
HUUFMA - Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IL - Interleucina
IL-6 – Interleucina-6
LDH - Lactato Desidrogenase
MERS-CoV - Coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio
OMS - Organização Mundial da Saúde
PCRus - Proteína C Reativa Ultrassensível
RNA - Ácido Ribonucleico
RNL - Relação Neutrófilo-Linfócito
RT-PCR - Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa em Tempo Real
SAME - Serviço de Arquivo Médico
SARS-CoV - Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus
SARS-CoV-2 - Coronavirus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SG – Síndrome Gripal
SRAG - Síndrome Respiratória Aguda Grave
SUS - Sistema Único de Saúde
TC - Tomografia Computadorizada
TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TC-tórax - Tomografia Computadorizada do tórax

TGF-beta - Fator transformador de crescimento beta

TH1 - Linfócitos T-helper tipo 1

TH2 - Linfócitos T-helper tipo 2

TMPRSS2 - Serina Protease Transmembrana 2

TTPA - Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

ULACH - Unidade de Laboratório de Análises Clínicas e Histocompatibilidade

UTI - Unidade de Tratamento Intensivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1 O vírus SARS-CoV-2 e a COVID-19	18
2.2 COVID-19 na gravidez	20
2.3 Biomarcadores laboratoriais	23
2.3.1 Proteína C Reativa	25
2.3.2 Ferritina.....	26
3 OBJETIVOS	29
3.1 Geral	29
3.2 Específicos	29
4 ARTIGO	29
REFERÊNCIAS DA DISSERTAÇÃO	53
APÊNDICE A - FICHA DE INVESTIGAÇÃO	61
ANEXO A - PARECER CONSUBSTACIADO DO CEP	64
ANEXO B – REGRAS DA REVISTA	73

1 INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é um novo betaCoV pertencente ao mesmo subgênero do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). É o agente etiológico da doença do coronavírus de 2019 (COVID-19), uma doença viral imunogênica, trombogênica, inflamatória e contagiosa que afeta o trato respiratório superior e inferior com envolvimento de múltiplos órgãos, geralmente causando infecções respiratórias e gastrointestinais que podem variar de condições leves e autolimitadas a distúrbios mais graves, como pneumonia viral com comprometimento sistêmico (VURAL *et al.*, 2022; GUPTA *et al.*, 2022; DI MASCIO *et al.*, 2020).

Desde que foi declarado uma pandemia global pela Organização Mundial de Saúde (OMS), o vírus SARS-CoV-2 se espalhou para 223 países com mais de 755 milhões de casos e mais de 6,8 milhões de mortes foram relatadas globalmente em 12 de fevereiro de 2023. Dentre os grupos de risco sabidamente conhecidos, destacam-se as gestantes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022a; GODOI *et al.*, 2021).

A infecção por esse vírus na gravidez está correlacionada a complicações maternas e maior morbimortalidade. Dados de 22 de fevereiro de 2023 indicam 24.220 gestantes e puérperas com COVID-19 no Brasil e crescimento nas taxas de mortalidade materna no nosso país em 94,4% durante a pandemia para cada 100 mil nascidos vivos, com um total estabelecido em 67 óbitos de gestantes por Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) em 2022, dos quais 53,7% (36) foram por COVID-19 (OBSERVATÓRIO OBSTÉTRICO BRASILEIRO, 2023; FUNDO DE POPULAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS, 2022; BRASIL, 2023). As mulheres grávidas apresentam risco elevado de morbimortalidade e hospitalizações por COVID-19 devido às alterações fisiológicas em seus sistemas imunológico e cardiopulmonar (AMORIM *et al.*, 2021; AGOLLI *et al.*, 2021).

Tem-se observado a ocorrência de risco aumentado de nascimento prematuro, ruptura de membranas, sofrimento fetal e a presença de comorbidades como: hipertensão arterial sistêmica, diabetes, obesidade, asma, doença renal crônica, doença cardiovascular, entre outras nas gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 (MOORE, SUTHAR, 2021; OLIVEIRA JUNIOR; LOURENÇO, 2020). Maiores chances de parto por cesária, parto prematuro e presença maior de comorbidades entre pacientes grávidas com COVID-19 sugerem uma possível associação entre infecção por esse vírus e complicações na gravidez. (DI MASCIO, 2020; CRUZ MELGUIZO *et al.*, 2021; JAFARI *et al.*, 2021).

E níveis séricos de proteína C reativa (PCR) e ferritina (FS) são utilizados como marcadores para monitorar o tratamento e o prognóstico dessa infecção, pois variam de acordo com a sua gravidade, fornecendo informações valiosas ao longo da progressão da doença (KERMALI *et al.*, 2020).

Ocorre uma associação positiva entre os valores de PCR e a gravidade da doença, este marcador pode ser usado para monitorar a evolução da infecção, uma vez que seus valores aumentam em 24 a 72 horas após a exposição e diminuem exponencialmente de 18 a 20 horas após a resolução dos estímulos, tornando-se útil para diagnosticar a tempestade de citocinas e distinguir os pacientes com provável melhor ou pior prognóstico (BIVONA; AGNELLO; CIACCIO, 2021; MALIK *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; CUNHA *et al.*, 2021).

A ferritina parece não ser apenas o resultado da inflamação excessiva, mas também desempenha um importante papel no processo inflamatório por meio de sua ligação com a imunoglobulina da célula T, promovendo a expressão de múltiplos mediadores pró-inflamatórios conhecida como tempestade de citocinas (CHENG *et al.*, 2020; RUSCITTI *et al.*, 2022).

A síndrome da tempestade de citocinas pode causar falência de múltiplos órgãos e hiperferritinemia em pacientes com COVID-19, que resulta na produção de níveis extremamente elevados de ferro livre, estresse oxidativo, ferroptose, hipóxia, entre outros, influenciando negativamente o desenvolvimento fetal (GAO *et al.*, 2021; GOMEZ-PASTORA *et al.*, 2020; PERRICONE *et al.*, 2020; MORENO-FERNANDEZ *et al.*, 2022).

Foi demonstrado por Farid *et al* (2021) através da curva de características operacionais do receptor (curva ROC) para capacidade preditiva, que a hiperferritinemia está associada à mortalidade em pacientes com infecções por COVID-19 em estado crítico.

Não obstante todas estas informações, em virtude da alta transmissibilidade do vírus e da necessidade de maiores investigações, é importante perceber as implicações imediatas da doença e desfecho do parto, com intuito de buscar meios para minimizar os seus efeitos nesta população, para tanto este estudo tem como objetivo analisar o modo de nascimento e biomarcadores inflamatórios em gestantes infectadas pelo vírus SARS-CoV-2.

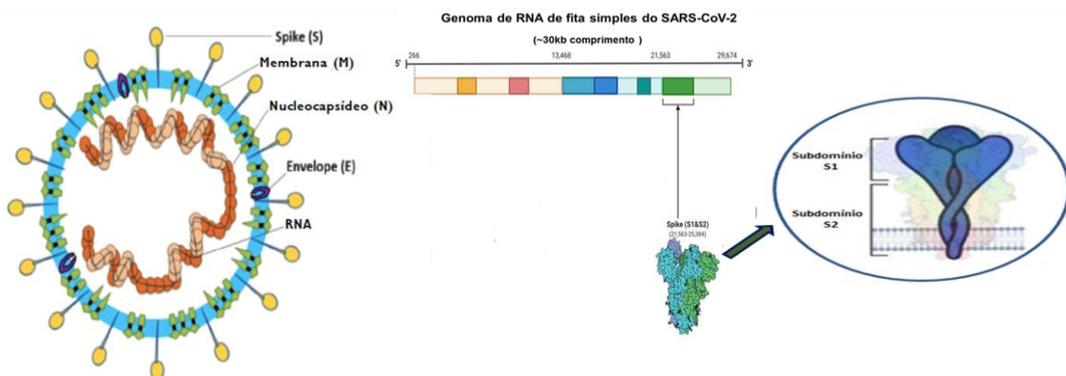
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 O vírus SARS-CoV-2 e a COVID-19

O coronavírus é o sétimo e o maior tipo de espécie de beta-coronavírus que possui genoma de RNA envelopado, não segmentado, de ácido ribonucleico (+ssRNA) de cadeia positiva da família Coronaviridae e pertencente à ordem Nidovirales, com 82% de identidade de nucleotídeos com o SARS-CoV e por essa razão foi denominado SARS-CoV-2. Tem aspecto semelhante a uma coroa ao microscópio eletrônico, devido a presença de glicoproteínas de pico no seu envelope e é o terceiro coronavírus a cruzar a barreira das espécies que demonstrou ser capaz de infectar seres humanos. (DI MASCIO *et al.*, 2020; CASCELLA *et al.*, 2022; FERRER-OLIVERAS *et al.*, 2021). O nome COVID-19 foi escolhido para nomear essa nova infecção a partir do acrônimo de doença do coronavírus 2019, resultando em "co" de corona, "vi" de vírus, "d" de doença e o número 19 indicando o ano de sua aparição (VIEIRA; EMERY; ANDRIOLO, 2020).

O vírus tem a capacidade de sintetizar cerca de 29 diferentes proteínas, algumas das quais se apresentam como proteínas estruturais presentes na sua superfície, que favorecem a sua entrada na célula hospedeira, a transcrição e replicação do RNA viral, as quais são: As proteínas da membrana do envelope (E) ajudam na morfogênese e montagem viral, a proteína de membrana (M) responsável pelo empacotamento do RNA, a proteína do nucleocapsídeo (N) que promove a montagem viral e a glicoproteína S (espícula – do inglês, Spike), responsável pela ligação do vírus à célula e por iniciar processo de fusão do invólucro viral com a membrana celular e ao ciclo replicativo do vírus (PEREIRA, 2020; NAQVI *et al.*, 2020).conforme demonstrado na figura 01

Figura 1 - Estrutura e Genoma de RNA de fita simples de SARS-CoV-2



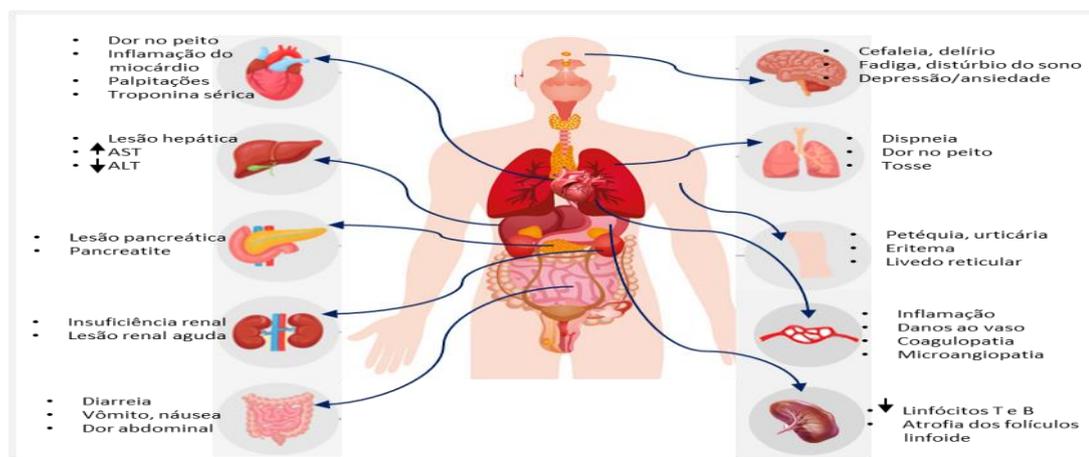
Fonte: Adaptado de CASCELLA *et al.* (2022) e NAIDU *et al.* (2020).

O vírus SARS-CoV-2 entra no corpo por meio do contato próximo e desprotegido com gotículas respiratórias (principal forma de transmissão) de indivíduos pré-sintomáticos, assintomáticos ou sintomáticos que abrigam este patógeno (COSTA *et al.*, 2020). Infecta as células epiteliais respiratórias através da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA2) transmembrana, receptor alvo da proteína S que também é expresso em tecidos cardíacos, vasos sanguíneos, intestino, pulmão (particularmente em pneumócitos e macrófagos tipo 2), rins, testículos e cérebro. Além disso, também utiliza a serina protease transmembrana 2 (TMPRSS2) para ativação da subunidade S2 da proteína S e facilitar sua entrada nas células hospedeiras (AGOLLI *et al.*, 2021; VASANTHIDHARMALINGAM *et al.*, 2021).

A infecção por SARS-CoV-2 tem um período de incubação estimado entre 1 e 14 dias, com uma mediana de 5 a 7 dias, no qual já ocorre a replicação viral e liberação do vírus, podendo ser transmitido para outras pessoas também no período assintomático e os pacientes afetados continuam infecciosos duas semanas após o término dos sintomas. A infecção afeta o trato respiratório superior e inferior, podendo provocar uma tempestade de citocinas, além de alterações nas células do sistema respiratório, imunológico e vascular, causando além dos sintomas respiratórios, manifestações extrapulmonares, incluindo neurológicas, renais, hepáticas, gastrointestinais, tromboembólicas, cardíacas, endócrinas e dermatológicas. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022b; PEREIRA, 2020; WENLING *et al.*, 2020; MOORE, SUTHAR, 2021; DASHRAATH *et al.*, 2020).

Essa resposta imune desregulada pode promover o desenvolvimento da SRAG. Os sintomas mais comuns são febre, tosse, dor muscular, cefaleia e diarreia (leve), evidência de doença respiratória inferior (moderada) ou, em casos mais graves, evoluir para insuficiência respiratória, distúrbios de coagulação, choque séptico e/ou insuficiência de múltiplos órgãos (WANG *et al.*, 2020; DASHRAATH *et al.*, 2020). A figura 2 apresenta as complicações da COVID-19 em múltiplos órgãos.

Figura 2 - Complicações da COVID-19 em múltiplos órgãos



Fonte: Adaptado de BMJ BEST PRACTICE (2021) e FRANÇA (2020)

2.2 COVID-19 na gravidez

O risco de desenvolver infecção por SARS-CoV-2 em mulheres grávidas é o mesmo que na população em geral, no entanto, devido a alterações anatomo-fisiológicas, são suscetíveis a patógenos respiratórios e podem desenvolver pneumonia grave (GRGIĆ *et al.*, 2022; YANG *et al.*, 2021; BRANDT *et al.*, 2020).

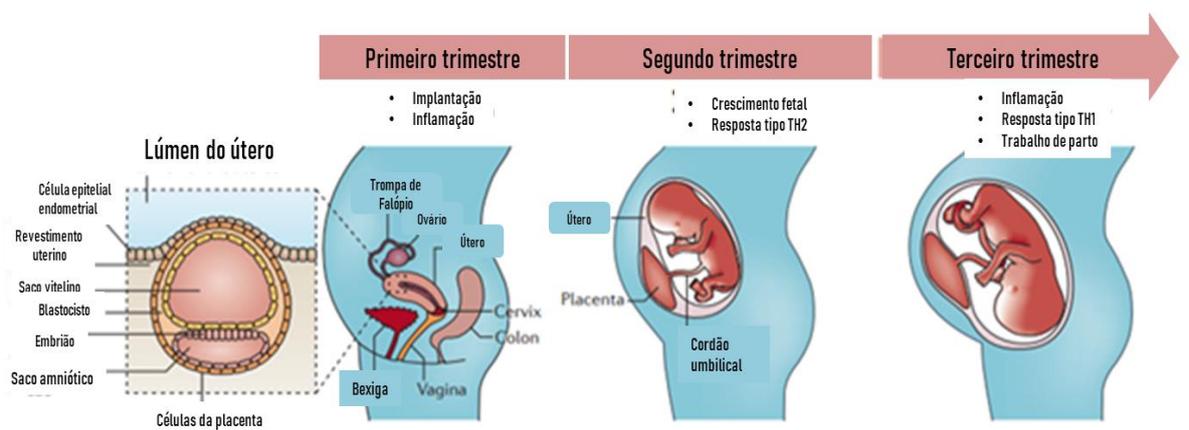
Sabe-se que durante a gravidez os antígenos paternos expressos pelo feto são reconhecidos como estranhos, o que leva à ativação do sistema imunológico materno. Ao mesmo tempo, diversos mecanismos reguladores são ativados para criar um ambiente imunológico favorável para o desenvolvimento do feto. Dentre esses mecanismos há a inversão de linfócitos T-auxiliar tipo 1 (TH1), que regulam as respostas imune e inflamatória, para uma resposta imune dominante de linfócitos T-auxiliar tipo 2 (TH2), caracterizado por substâncias antiinflamatórias, como a interleucina (IL)-4, IL-10, IL-13 e fator transformador de crescimento beta (TGF-beta), visando proteger o feto da resposta imune materna (DASHRAATH *et al.*, 2020).

Essa mudança na cascata de células inflamatórias, a proliferação e ativação de células reguladoras, a ação de citocinas e outros fatores solúveis, bem como a mudança nas concentrações dos hormônios gonadotrofina coriônica humana (HCG), estrogênio e progesterona contribuem para a elevação da morbidade infecciosa geral, aumentando a suscetibilidade materna a patógenos virais, como o SARS-CoV-2 (NAIDU *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2020). Além disso, há diminuição do volume funcional residual pulmonar, aumento do consumo de oxigênio de 10 a 20%, edema da mucosa do trato respiratório,

hipóxia, elevação do diafragma, elevação da frequência cardíaca e do volume sistólico, que aumentam a suscetibilidade e a gravidade das infecções (JAFARI *et al.*, 2021; FERRER-OLIVERAS *et al.*, 2021).

As adaptações imunológicas específicas de cada trimestre da gravidez ocorrem para promover a implantação, apoiar o crescimento e desenvolvimento fetal e estimular o parto (Figura 3). Porém, essas modificações fisiológicas do organismo materno podem contribuir para retardar o diagnóstico da COVID-19 na gravidez, uma vez que os sintomas clássicos podem ser confundidos com queixas gestacionais, além do que as complicações são aumentadas com comorbidades pré-existentes ou subjacentes, como obesidade (associada ao aumento da resposta inflamatória), diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica e doenças cardíacas (SILVA *et al.*, 2020; LÓPEZ-RODRÍGUEZ *et al.*, 2021; NAIR, RAMANATHAN, VENUGOPALAN, 2022).

Figura 3 - Os três estágios imunológicos da gravidez



Fonte: Adaptado de MOR; ALDO; ALVERO, 2017.

Nesse contexto, as grávidas possuem um risco maior de desenvolver a doença grave por COVID-19, em particular pneumonia e SRAG, que podem agravar o edema pulmonar e reduzir a saturação de oxigênio, concorrendo para o comprometimento da evolução da gestação, com resultados maternos adversos, como prematuridade e aumento do número de partos por cesárea, da morbimortalidade materna e perinatal. O Ministério da Saúde recomenda a classificação do grau de gravidade da COVID-19 em gestantes e puérperas segundo o Quadro 1 (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2020; BASTOS *et al.*, 2021; BRANDT *et al.*, 2021; BRASIL, 2021).

Quadro 1 - Classificação clínica da COVID-19 segundo a gravidade

	LEVE	MODERADO	GRAVE
CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS E SINTOMAS POR GRUPO GESTANTES E PUÉRPERAS	Síndrome gripal (SG):	Tosse persistente + febre	Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG):
	- Tosse	- Tosse persistente diária	- síndrome gripal que apresenta:
	- Dor de garganta ou coriza	OU	dispneia/ desconforto respiratório
	Seguido ou não de:	Tosse persistente + piora	OU
	- perda de olfato (anosmia)	Progressiva de outro sintoma relacionado à COVID-19 (adinamia:...	Pressão persistente no tórax
	- alteração do paladar (ageusia)	falta de força física), prostração, hipotermia (baixa temperatura do corpo), diarreia	OU
	- coriza	OU	Saturação de O ₂ menor que 95 em ar ambiente
	- diarreia	- pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco	OU
	- dor abdominal		coloração azulada de lábios ou rosto*
	- febre		
- calafrios			
- mialgia			
- fadiga			
- cefaleia			

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2021.

*Importante: em gestantes, observar hipotensão e oligúria.

Durante a pandemia foi altamente discutido sobre qual modo de nascimento resulta em menos riscos e melhores desfechos para o binômio materno/fetal. No entanto, ainda não existe um consenso sobre este tema. Segundo MELO; ARAÚJO (2020) foi relatado por especialistas que a infecção aguda por COVID-19 não deve ser uma indicação para o parto por cesárea, a menos que ocorra descompensação materna ou fetal durante o tratamento. O estudo realizado no México por ROTTENSTREICH *et al.* (2020) corrobora para essa afirmação, pois as altas taxas de partos vaginais (90,7%) foram associadas a resultados favoráveis, sem casos de COVID-19 neonatal. No entanto, não é descartada a possibilidade de ocorrência de transmissão vertical durante este modo de nascimento através do contato neonatal com fluidos vaginais e retais ou sangue (GRGIĆ *et al.*, 2022).

No que se refere ao parto por cesárea, apesar das diretrizes internacionais de obstetrícia e ginecologia afirmarem que o parto vaginal em pacientes infectados com SARS-CoV-2 é seguro, o modo de nascimento foi influenciado pela sintomatologia da COVID-19 com maior número de cesáreas urgentes ou emergentes, muitos dos quais com partos pré-termos, do que partos vaginais espontâneos ou cirúrgicos. No entanto não se encontra esclarecida a indicação dessa escolha, se por piora materna, razões obstétricas ou preventivas em relação à transmissão perinatal (MORÁN ANTOLÍN *et al.*, 2021; VIMERCATI *et al.*, 2022; JOSEPH; RASMUSSEN; JAMIESON, 2021).

Na tomada de decisão, o BRASIL (2021) orienta que, em pacientes com função cardiopulmonar comprometida que requerem intubação para melhorar a mecânica ventilatória não resolvida pela posição prona, o parto pré-termo pode ser considerado somente pelo

quadro clínico materno, na gestação inferior a 24 semanas, avaliando-se os riscos e os benefícios da continuação da gravidez (ARAB; ATALLAH, 2021; VIELMA *et al.*, 2020).

Algumas situações obstétricas podem conduzir a indicação de parto por cesárea como apresentação pélvica, falha na indução do trabalho de parto, má perfusão vascular feto-materna, aumento da contratilidade do útero causada pela hipóxia e pelo estado pró-inflamatório da infecção (que pode provocar trabalho de parto prematuro e hemorragia pós-parto), restrição do crescimento fetal, ruptura prematura de membrana, pré-eclâmpsia, além do provável risco de transmissão vertical por parto vaginal ou parto precoce antes do agravamento da doença, estimado entre 5 a 30%, mas que pode ser subestimado devido à falta de diagnóstico precoce (BASTOS *et al.*, 2021; QI *et al.*, 2020; ASHOKKA *et al.*, 2020; VARDHELLI *et al.*, 2020).

Portanto, os partos por cesárea pré-termo e de termo são realizados devido a preocupações de que a ventilação excessiva e o estresse durante o trabalho de parto possam agravar a COVID-19. Se a infecção não melhorar com o tratamento, na gravidade ou na fase crítica da doença, o parto precoce deve ser considerado após avaliação criteriosa, mesmo que não haja indicações, independentemente da idade da gestação, a fim de restaurar a oxigenação materna e garantir uma melhor evolução da doença (QI *et al.*, 2020; ARAB; ATALLAH, 2021).

2.3 Biomarcadores laboratoriais

Por definição, biomarcadores ou marcadores biológicos são substâncias do nosso sistema biológico que podem ser identificadas e medidas experimentalmente e que indicam a ocorrência de uma determinada função normal ou patológica de um organismo ou uma resposta a um agente farmacológico, podendo ser usados para o diagnóstico, no gerenciamento dos cuidados clínicos, na estimativa da condição e prognóstico dos pacientes e para direcionar o tratamento (ROCHE, 2020; KLEINPAUL; JUNQUEIRA, 2021; MALIK *et al.*, 2020; DENG *et al.*, 2020).

PONTI *et al.* (2020) afirmam que a identificação de biomarcadores laboratoriais eficazes, capazes de classificar os pacientes com base em seu risco, é imprescindível para garantir o tratamento imediato na COVID-19.

Existe uma variedade de marcadores biológicos que apresentam seus níveis aumentados durante esta infecção: parâmetros hematológicos e bioquímicos, como Troponina

cardíaca, lactato desidrogenase (LDH), D-dímero, relação neutrófilo-linfócito (RNL), Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPA) e biomarcadores renais, que foram associados a gravidade e ao prognóstico em pacientes com COVID-19, bem como os biomarcadores inflamatórios proteína C-reativa, ferritina e IL-6 que estiveram aumentados em mulheres grávidas com um curso grave em comparação com mulheres grávidas com leve ou moderado curso da doença. (SUN *et al.*, 2021; KERMAI *et al.*, 2020; ASHGAR *et al.*, 2020; FARID *et al.*, 2021; SOBKOWSKI *et al.*, 2022).

Segundo DENG *et al.* (2020) foram evidenciados que pacientes hospitalizados com COVID-19 apresentam lesões multissistêmicas, entre as quais a lesão renal aguda, lesão cardíaca aguda e dano à função hepática, com alterações dos marcadores biológicos destas funções, a exemplo do D-dímero, que indica as alterações de coagulação, em particular, a microtrombose pulmonar e a coagulação intravascular disseminada, a LDH como marcador de dano celular, aumento das transaminases com diminuição da albumina por dano hepático e aumento da creatinofosfoquinase (CK), creatina quinase-MB (CK-MB) e troponina, resultantes de lesões no músculo cardíaco (PIERÓ *et al.*, 2021; CECI *et al.*, 2022; ALMEIDA 2021). No entanto, é preciso cautela, pois certos fatores alteram esses marcadores bioquímicos, como a creatinina sérica aumentada que pode estar associada à falta de nutrição devido a condições patogênicas, e os exames hematológicos que podem estar relacionados à coinfeções bacterianas, por exemplo, além de outros fatores como progressão da doença e uso de medicamentos, em especial glicocorticosteroides que interferem nos resultados desses biomarcadores (SUN *et al.*, 2021).

A prática clínica demonstrada por MAMMEN *et al.* (2021) sugere que a IL-6 é um indicador não somente de severidade, mas também de mortalidade, uma vez que seus níveis na admissão foram significativamente maiores em não sobreviventes do que em sobreviventes (valor de $p < 0,001$). No entanto, a análise dessa citocina não é realizada como rotina laboratorial, além de ser uma dosagem cara, mas existem proteínas de fase aguda que podem ser utilizados, como a PCR e a FS, as quais desempenham importantes papéis na produção das citocinas pró-inflamatórias e que estão correlacionadas à IL-6. Estes marcadores são significativamente maiores em pacientes que desenvolvem infecções graves por COVID-19, bem como aqueles com risco de desenvolver pneumonia por COVID-19 e são de interesse crescente para valor prognóstico (PONTI *et al.*, 2020; FARASANI, 2021; ASHGAR *et al.* 2021; FARID *et al.*, 2021).

2.3.1 Proteína C Reativa

A proteína C reativa foi descrita pela primeira vez por Tillet e Francis, em 1930, e recebeu esse nome porque reagia com o polissacarídeo-C dos pneumococos na fase aguda da pneumonia pneumocócica. É uma proteína plasmática sintetizada pelo fígado, induzida por diferentes mediadores inflamatórios, como a IL-6 e é um biomarcador de inflamação amplamente disponível e estudado (SMILOWITZ *et al.*, 2021; ABDULKHALEQ *et al.*, 2018; AGUIAR *et al.*, 2013; LETELIER *et al.*, 2021).

Essa proteína pode ativar o complemento pela via clássica, sendo sugerido que agem na fixação de anticorpos ou fragmentos do complemento na superfície de agentes infecciosos, possuindo a capacidade de modular a função das células fagocitárias e promover quimiotaxia, estimulando a lise dos antígenos invasores. Encontra-se aumentada em casos de lesão, inflamação, infecção tecidual e em 75% a 93% dos pacientes com infecção por COVID-19, particularmente na doença grave (FRATER *et al.*, 2020; OLIVEIRA JUNIOR; LOURENÇO, 2020; LETELIER *et al.*, 2021). Pacientes internados com infecção por SARS-CoV-2 foram monitorados até os seus respectivos desfechos e confirmou-se que o valor mediano da PCR se correlaciona com a gravidade da COVID-19 e com a predição de mortalidade (CUNHA *et al.*, 2021).

O nível de PCR pode ser usado como fator independente para prever a gravidade da COVID-19, uma vez que há uma associação positiva entre a gravidade da doença e os valores basais, podendo ser usada para monitorar a evolução dessa infecção. O impacto da PCR elevada (maior que 10 mg/L) nos resultados, mostrou que há um risco quase quatro vezes maior de resultados ruins em pacientes com COVID-19 com PCR alta. Os valores de PCR aumentam em 24 a 72 horas após a exposição e diminuem exponencialmente de 18 a 20 horas após a resolução dos estímulos, tornando-se útil para diagnosticar a tempestade de citocinas e distinguir os pacientes com provável melhor ou pior prognóstico, por isso também foi relatado como um biomarcador confiável para respostas ao tratamento (BIVONA; AGNELLO; CIACCIO, 2021; MALIK *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; CUNHA *et al.*, 2021).

Quanto maior o valor deste parâmetro laboratorial na COVID-19, maior será a sua gravidade. De acordo com BOUAYED *et al.* (2022) o nível de PCR igual ou superior a 100 mg/L foi relacionado a pior prognóstico com comprometimento pulmonar grave ou crítico (> 75%), comprovado por TC, ventilação mecânica em 79,8% dos pacientes e taxa de mortalidade de 77,4%, com significância estatística (valor de $p < 0,001$).

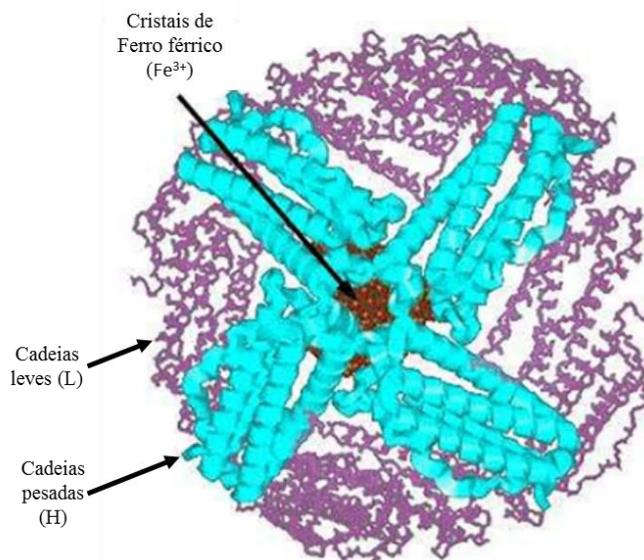
No estudo de coorte retrospectivo, realizado por LOMBARDI *et al.* (2021), a proteína C reativa variou de forma mais significativa durante o curso da COVID-19 em pacientes obstétricas, corroborando seu emprego como ferramenta para monitorar a evolução da doença, como o melhor biomarcador inflamatório. Outra importante contribuição vem do estudo de TUNÇ; GÖKLÜ; OĞLAK (2022), o qual evidenciou que o aumento de 1 unidade no nível de PCR aumentou o risco de internação em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) em 1,003 vezes, independentemente do trimestre gestacional, consolidando este marcador como preditor de gravidade.

Concentrações elevadas dessa proteína foram associadas a temperaturas mais altas e menor saturação de oxigênio na apresentação, bem como concentrações iniciais mais altas de ferritina em muitos casos mais graves de pneumonia causada pelo vírus SARS-CoV-2. Além disso, o uso combinado de PCR e FS têm maior sensibilidade e valor preditivo negativo do que o uso de outros testes isoladamente (SMILOWITZ *et al.*, 2021; LETELIER *et al.*, 2021; ŞAHİN *et al.*, 2022a).

2.3.2 Ferritina

A ferritina é uma proteína citosólica esférica, que também é encontrada na mitocôndria, lisossomos, no núcleo, no soro e, portanto, apresenta-se em altas concentrações tanto no meio intracelular quanto no extracelular de aproximadamente 10 a 12 nm de diâmetro, composta por duas subunidades que compõem a casca da apoferritina, vinte e quatro subunidades L (ligação do ferro - FTL) e H (atividade da ferrioxidase - FTH), que armazenam cerca de 4500 íons de ferro férrico (Fe^{3+}) em seu centro oco (Figura 4). É secretada por hepatócitos e macrófagos, foi isolada pela primeira vez em 1937 e emergiu como uma molécula chave no sistema imunológico que armazena o ferro em sua forma não tóxica ou biologicamente ativa para processos celulares vitais, protegendo proteínas, lipídios e ácido desoxirribonucleico (DNA) dos efeitos tóxicos desse metal (produção de espécies reativas de oxigênio através da reação de Fenton - reação redox, na qual o ferro ferroso, Fe^{2+} , é oxidado a Fe^{3+}) (VASANTHIDHARMALINGAM *et al.*, 2021; MAHROUM *et al.*, 2022; PERRICONE *et al.*, 2020; DAHAN *et al.*, 2020; FRIEDRICH *et al.*, 2017).

Figura 4 - Estrutura da ferritina



Fonte: adaptado de LI *et al.*, 2020. A ferritina é constituída pela apoferritina (cadeias leves e cadeias pesadas) mais ferro férrico.

É considerada a principal medida da deficiência de ferro por refletir seu estoque no corpo, sendo bastante utilizada por ser mais fácil de medir do que métodos mais invasivos (como, por exemplo, medir o ferro da medula óssea). Níveis baixos de ferritina indicam níveis de ferro corporais diminuídos, enquanto níveis altos indicam níveis normais ou aumentados de ferro. No entanto, em populações com altos níveis de inflamação, as concentrações de ferritina não apenas refletem a reserva de ferro, mas também são afetadas pela resposta de fase aguda, processo imunológico que faz com que certas proteínas aumentem ou diminuam em resposta à invasão microbiana, lesão tecidual, reações imunológicas, processos inflamatórios e neoplasias. Portanto, além de seu papel como marcador dos estoques de ferro, a ferritina é também uma proteína de fase aguda positiva que se eleva em resposta à essa fase e que funciona como um mediador da disfunção imunológica grave da COVID-19 (NAMASTE *et al.*, 2017; MAHROUM *et al.*, 2022; DAHAN *et al.*, 2020; FARASANI, 2021).

Seus níveis séricos sugerem que é um marcador conhecido por se elevar em condições autoimunes, infecciosas ou malignas e inflamatórias, resultando em hiperferritinemia. O efeito da COVID-19 no sistema imunológico sugere que os níveis de ferritina também são elevados em casos graves em comparação com casos moderados, caracterizando pior prognóstico e que seus níveis foram significativamente maiores nas gestantes diagnosticadas com essa enfermidade (CUNHA *et al.*, 2021; DJUSAD *et al.*, 2022; SAHIN *et al.*, 2022b).

É regulada pela hepcidina, hormônio sintetizado pelas células hepáticas, cuja produção é estimulada por citocinas pró-inflamatórias, particularmente a IL-6, que aumentam a liberação de ferritina na corrente sanguínea, o que pode explicar as altas concentrações observadas em condições inflamatórias. O SARS-CoV-2 consegue mimetizar a hepcidina, através de uma proteína Spike, resultando em aumento dos níveis de ferritina, na produção de níveis extremamente elevados de ferro livre, estresse oxidativo, ferroptose, hipóxia, entre outros, influenciando negativamente o desenvolvimento fetal (GOMEZ-PASTORA *et al.*, 2020; PERRICONE *et al.*, 2020; MORENO-FERNANDEZ *et al.*, 2022).

Essa mesma ação mimética do vírus SARS-CoV-2 representa um fator de prognóstico negativo, por promover uma série de lesões em múltiplos órgãos, como lesões pulmonares, hepáticas (devido à hemocromatose), distúrbios de coagulação, baço, medula óssea e músculos, e produzir várias complicações na gravidez relacionadas à disfunção das células endoteliais, resultando em inflamação endovascular sistêmica causando hipertensão e pré-eclâmpsia (CAVEZZI; TROIANI; CORRAO, 2020; RICHARD *et al.*, 2017).

As altas concentrações de ferritina circulante não significam apenas uma resposta de fase aguda, mas também desempenham um papel crítico na inflamação como fator adicional no agravamento do processo inflamatório, estimulando as vias inflamatórias e, assim, perpetuando um ciclo patogênico vicioso, uma vez que as citocinas podem aumentar a expressão da ferritina, mas a ferritina também pode induzir a expressão de citocinas pró e anti-inflamatórias. Além do mais, a FS elevada em concomitância com hipoferremia indica que a elevação da ferritina é uma resposta à hiperinflamação induzida por COVID-19 e não à sobrecarga de ferro (RUSCITTI; GIACOMELLI, 2020; PERRICONE *et al.*, 2020; FARASANI, 2021).

Outros estudos também apontam a FS como um importante biomarcador na avaliação dos pacientes com a COVID-19. Seus níveis, à semelhança de outros biomarcadores como PCR, d-dímero, troponina I, lactato desidrogenase e IL-6 estavam claramente elevados em não sobreviventes em comparação com sobreviventes ao longo do curso clínico e aumentaram com a deterioração da doença (CHENG *et al.*, 2020; TERPOS *et al.*, 2020; ZHOU *et al.*, 2020). Farid *et al* (2021) demonstrou que, através da curva de características operacionais do receptor (curva ROC) para capacidade preditiva, a hiperferritinemia está associada à mortalidade em pacientes com infecções por COVID-19 em estado crítico.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Analisar o modo de nascimento e marcadores inflamatórios em gestantes infectadas pelo vírus SARS-CoV-2.

3.2 Específicos

- Caracterizar a população de estudo segundo os dados sociodemográficos, modo de nascimento e comorbidades;
- Determinar a concentração sérica de marcadores inflamatórios ferritina e proteína C reativa;
- Associar o desfecho parto com a presença ou não do vírus SARS-CoV-2, bem como com os marcadores inflamatórios.

4 ARTIGO

Revista de submissão: International Journal of Inflammation

Fator de impacto 2022/2023: 5,667

Qualis vigente (2017-2020 - Web Qualis): A3 Medicina II

ESTUDO CASO-CONTROLE SOBRE O MODO DE NASCIMENTO DE FETOS DE MULHERES COM E SEM COVID-19 E OS MARCADORES INFLAMATÓRIOS PCR E FERRITINA

Carla Déa Trindade Barbosa^a, Maria Fernanda Lima Bertolaccini^a, Alessandra Costa de Sales Muniz^a, Raynara da Silva Calíope^c, Giovanna da Silva Oliveira^c Andréa Teixeira de Carvalho^d, Sally Cristina Moutinho Monteiro^b, Fernanda Ferreira Lopes^b.

a Farmacêuticas do Laboratório de Análises Clínicas e Histocompatibilidade do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) e discentes do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto-UFMA

b Docentes do Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto da Universidade Federal do

Maranhão

c Estagiárias do curso de Farmácia da Universidade Federal do Maranhão

d Pesquisadora da Fundação Oswaldo Cruz - Minas - Instituto René Rachou

Autor correspondente: Fernanda Ferreira Lopes

fernanda.ferreira@ufma.br

Avenida dos Portugueses, 1966. Vila Bacanga. São Luís/MA.

Resumo

A COVID-19 afeta o trato respiratório com envolvimento de múltiplos órgãos. As gestantes apresentam risco elevado de morbimortalidade e hospitalizações por COVID-19 devido às alterações imunofisiológicas, apresentando pior prognóstico quando há elevação da ferritina, resultando em agravamento da infecção e associação à morbimortalidade materna. O estudo objetivou analisar o modo de nascimento e marcadores inflamatórios em gestantes infectadas pelo vírus SARS-CoV-2, para identificar o marcador preditivo mais adequado para o desfecho gestacional. Trata-se de um estudo observacional caso-controle pareado que incluiu 152 gestantes (76 do grupo caso e 76 do grupo controle). Os dados sociodemográficos e clínicos foram coletados dos prontuários físicos e/ou eletrônicos da instituição. Foram realizadas análises laboratoriais dos biomarcadores ferritina sérica e proteína C reativa. As variáveis categóricas foram analisadas pelos testes Qui quadrado, G, Z e Odds Ratio e as numéricas pelos testes de Normalidade e Mann-Whitney. A média de idade das gestantes foi de 27,32 anos e foi observada associação entre a presença de COVID-19 e o modo de nascimento (parto por cesárea entre as gestantes com COVID-19 foi 3 vezes superior às das grávidas sem essa doença - $p=0,0008$, e a probabilidade das gestantes com comorbidade terem COVID-19 foi 63 vezes superior às das sem infecção - $p<0,001$), assim como o biomarcador ferritina sérica encontrou-se mais elevado no grupo de gestantes com COVID-19 ($p=0.0131$), com o emprego do teste Z para duas amostras diferentes. Quanto aos níveis de ferritina sérica entre os grupos teste e controle com a variável modo de nascimento verificou-se que há diferença nos níveis de ferritina nos dois grupos, tanto com o que realizou parto vaginal ($p=0,0185$) como as com cesárea ($p=0,0406$). As gestantes infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 apresentam mais chances de ir ao parto por cesárea que as não infectadas, sendo o marcador ferritina significativamente mais elevado nesses casos.

Palavras-chave: COVID-19. Biomarcadores. Ferritina. Gravidez. Parto por cesárea.

Abstract

COVID-19 affects the respiratory tract with multi-organ involvement. Pregnant women are at high risk of morbidity and mortality and hospitalizations due to COVID-19 due to immunophysiological changes, presenting a worse prognosis when there is an increase in ferritin, resulting in aggravation of the infection and association with maternal morbidity and mortality. The study aimed to analyze the mode of birth and inflammatory markers in pregnant women infected with the SARS-CoV-2 virus, to identify the most appropriate predictive marker for the gestational outcome. This is a paired case-control observational study that included 152 pregnant women (76 in the case group and 76 in the control group). Sociodemographic and clinical data were collected from the institution's physical and/or electronic records. Laboratory analyzes of serum ferritin and C-reactive protein biomarkers were performed. Categorical variables were analyzed using Chi-square, G, Z and Odds Ratio tests, and numeric variables using Normality and Mann-Whitney tests. The mean age of the pregnant women was 27.32 years and an association was observed between the presence of COVID-19 and the mode of birth (cesarean delivery among pregnant women with COVID-19 was 3 times higher than among pregnant women without this disease - $p=0.0008$, and the probability of pregnant women with comorbidity having COVID-19 was 63 times higher than

those without infection - $p < 0.001$), as well as the serum ferritin biomarker was found to be higher in the group of pregnant women with COVID-19 ($p = 0.0131$), using the Z test for two different samples. As for serum ferritin levels between the test and control groups with the variable mode of birth, it was found that there is a difference in ferritin levels in both groups, both with the one who underwent vaginal delivery ($p = 0.0185$) and those with cesarean section ($p = 0.0406$). Pregnant women infected with the Sars-Cov-2 virus are more likely to go to cesarean section than non-infected, the ferritin marker being significantly higher in these cases.

Keywords: COVID-19. Biomarkers. Ferritin. Pregnancy. Cesarean Section.

INTRODUÇÃO

O SARS-CoV-2 é o agente etiológico da doença do coronavírus de 2019 (COVID-19), uma doença viral, inflamatória e contagiosa que geralmente causa infecções respiratórias as quais podem variar de condições leves e autolimitadas a distúrbios mais severos [1, 2, 3]. O vírus SARS-CoV-2 entra no corpo por meio do contato próximo e desprotegido com gotículas respiratórias (principal forma de transmissão) de indivíduos pré-sintomáticos, sintomáticos ou assintomáticos que abrigam este patógeno [4]. A infecção provoca uma tempestade de citocinas, levando a manifestações pulmonares, neurológicas, renais, hepáticas, gastrointestinais, tromboembólicas, cardíacas, endócrinas e dermatológicas [5, 6, 7, 8, 9]. Além disso, essa resposta imune desregulada pode ser responsável pelo desenvolvimento da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e choque séptico, podendo levar à morte [10, 9].

Dentre os grupos de risco sabidamente conhecidos, destacam-se as gestantes que devido a alterações anatomo-fisiológicas, são suscetíveis a patógenos respiratórios, especificamente a vírus, e podem desenvolver pneumonia grave e SRAG [11, 12, 13, 14, 15]. A infecção por esse vírus na gravidez está correlacionada a complicações maternas e maior morbimortalidade e hospitalizações por COVID-19 devido às alterações fisiológicas em seus sistemas imunológico e cardiopulmonar [16, 17, 18, 19].

A mudança na cascata de células inflamatórias (inversão de linfócitos T-helper tipo 1 (TH1 para uma resposta imune dominante de linfócitos T-helper tipo 2 (TH2)), a proliferação e ativação de células reguladoras, a ação de citocinas e outros fatores solúveis, bem como a mudança nas concentrações dos hormônios gonadotrofina coriônica humana (HCG), estrogênio e progesterona contribuem para a elevação da morbidade infecciosa geral, aumentando a suscetibilidade materna a patógenos virais, como o SARS-CoV-2 [9, 20, 21]. Ademais, há diminuição do volume funcional residual pulmonar, aumento do consumo de oxigênio de 10 a 20%, edema da mucosa do trato respiratório, hipóxia, elevação do diafragma, elevação da frequência cardíaca e do volume sistólico, que aumentam a suscetibilidade e a gravidade das infecções [22, 23]. Nas gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2 tem-se observado a ocorrência de risco aumentado de nascimento prematuro, ruptura de membranas, sofrimento fetal e a presença de comorbidades como: hipertensão arterial sistêmica, diabetes, obesidade, asma, doença renal crônica, doença cardiovascular, entre outras [8, 24, 25]. Maiores chances de cesariana, parto prematuro e presença maior de comorbidades entre pacientes grávidas com COVID-19 sugerem uma possível associação entre infecção por esse vírus e complicações na gravidez. [3, 26, 22].

PONTI *et al.* [27] afirmam que a identificação de biomarcadores laboratoriais eficazes, capazes de classificar os pacientes com base em seu risco é imprescindível para garantir o tratamento imediato na COVID-19. Pacientes internados com infecção por SARS-CoV-2 foram monitorados até os seus respectivos desfechos e confirmou-se que o valor mediano da proteína C reativa (PCR) se correlaciona com a gravidade da COVID-19 e com a predição de mortalidade [28]. De acordo com BOUAYED *et al.* [29] o nível de PCR igual ou superior a 100 mg/L foi relacionado a pior prognóstico com comprometimento pulmonar grave ou crítico. No estudo de coorte retrospectivo, realizado por LOMBARDI *et al.* [30], a proteína C reativa variou de forma mais significativa durante o curso da COVID-19 em

pacientes obstétricas, corroborando seu emprego como ferramenta para monitorar a evolução da doença.

Além disso, o efeito da COVID-19 no sistema imunológico sugere que os níveis de ferritina também são elevados em casos graves em comparação com casos moderados, caracterizando pior prognóstico e que seus níveis foram significativamente maiores nas gestantes diagnosticadas com essa enfermidade [28, 31, 32]. Estudos também apontam a FS como um importante biomarcador na avaliação dos pacientes com a COVID-19. Seus níveis estavam claramente elevados em não sobreviventes em comparação com sobreviventes ao longo do curso clínico e aumentaram com a deterioração da doença [33, 34, 35]. Assim, o uso combinado de PCR e ferritina sérica (FS) tem sido indicado com maior sensibilidade e valor preditivo negativo do que o uso de outros testes isoladamente [36, 37, 38].

Os riscos de transmissão e as consequências da COVID-19 determinaram que esta doença se tornasse um grande problema de saúde pública [21]. Em gestantes, a necessidade de elucidar marcadores biológicos adequados tais como os apresentados neste trabalho, que possam fornecer informações referentes à gravidade da doença e prever a trajetória clínica, devido aos riscos potenciais desfechos que afetam o binômio mãe e feto, corroboram para o acompanhamento dessa população, impactando no seu atendimento [39]. Não obstante todas estas informações, com intuito de buscar meios para minimizar os seus efeitos sobre este público, o estudo tem como objetivo analisar o modo de nascimento e marcadores inflamatórios em gestantes infectadas pelo vírus SARS-CoV-2.

MÉTODOS

Tipo de estudo

Trata-se de um estudo do tipo observacional caso-controle com 152 gestantes, sendo o

grupo caso constituído por 76 gestantes com diagnósticos positivos para COVID-19 e o grupo controle por 76 com diagnósticos negativos para essa infecção, pareados por idade.

População, período e local de estudo

A população deste estudo foi constituída por gestantes, maiores de 18 anos, com ou sem infecção pelo vírus SARS-CoV-2. As participantes foram recrutadas no leito e/ou ambulatórios do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), foram informadas dos objetivos e procedimentos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

O estudo foi realizado no período de janeiro de 2021 até junho de 2022, no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA), Unidade Materno-Infantil. O HUUFMA é um hospital de ensino, pesquisa e extensão, que tem como fonte de financiamento o Sistema Único de Saúde (SUS), destinando assim todos os seus leitos aos usuários deste serviço e é um hospital de referência para o atendimento de gestantes com COVID-19. A estrutura atual contempla 128 consultórios e 573 leitos hospitalares, dos quais 73 leitos são complementares de terapia intensiva.

Crítérios de inclusão e exclusão

Neste estudo foram incluídas todas as gestantes (maiores de 18 anos) que procuraram o serviço do HUUFMA para tratamento ou diagnóstico de COVID-19 (mulheres grávidas com ou sem COVID-19). Não foram incluídas gestantes com doenças imunossupressoras previamente diagnosticadas e as que se recusaram a assinar o TCLE. Como critério de exclusão utilizou-se participantes que apresentavam prontuário médico hospitalar com dados incompletos ou ausentes.

As gestantes foram divididas em dois grupos: grupo teste (caso) e grupo controle,

conforme o resultado do diagnóstico da COVID-19.

Coleta de dados

Os dados sociodemográficos, das tomografias computadorizadas (TCs), e de saúde (anemia, comorbidades, PCR, ferritina etc) das participantes foram obtidos nos prontuários do Serviço de Arquivo Médico (SAME) e/ou do Aplicativo de Gestão para Hospitais Universitários (AGHU) do HUUFMA e/ou do sistema de registros da Unidade de Laboratório de Análises Clínicas e Histocompatibilidade (ULACH) .

Os dados laboratoriais como os resultados do teste de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) para COVID-19 foram coletados do ULACH.

Diagnóstico para SARS-CoV-2

Os critérios para diagnóstico positivo para o vírus SARS-CoV-2 utilizados foram: positividade no teste RT-PCR, sigla em inglês para reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa em tempo real [40]. No caso de pacientes que não apresentaram carga viral a níveis detectáveis do vírus por RT-PCR, seguiu-se o Protocolo de Manejo Clínico da COVID-19 na atenção especializada do Ministério da Saúde [41], considerando positivas aquelas pacientes que apresentassem em exames de imagens como tomografia computadorizada do Tórax (TC-tórax) alguns achados como: infiltrados bilaterais e/ou opacidade em vidro fosco, acompanhados de manifestações clínicas como, febre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), tosse, fadiga, dispneia, mal estar e mialgia, sintomas do trato respiratório superior (falta de ar) sintomas gastrointestinais (mais raros) entre outros.

Análises laboratoriais

A determinação de PCR e ferritina sérica (FS) das pacientes internadas que não haviam sido realizadas durante o período de internação (verificado no sistema do ULACH) , bem como das pacientes ambulatoriais foi realizada a partir de amostras de soro coletada em tubo do tipo vacutainer sem anticoagulante por equipe treinada e que seguiu todos os critérios de biossegurança de acordo com as diretrizes do hospital. As análises foram realizadas nos equipamentos COBAS (Roche®) módulos e601 e c501, o PCR e a FS foram analisados pelo princípio de ensaio imunoturbidimétrico com intensificação da reação por partículas, sendo utilizado o PCR ultrassensível, método que fornece uma dosagem mais precisa, pois consegue detectar valores mínimos de PCR no sangue.

Considerações Éticas

A pesquisa foi submetida à apreciação ética do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUUFMA, por meio do projeto guarda-chuva intitulado “Caracterização do perfil de mediadores imunológicos e bioquímicos circulantes em pacientes com COVID-19”, com parecer de nº 4.157.769 e C.A.A.E. de nº 32226420.9.0000.5086, obedecendo à resolução Conselho Nacional de Saúde (CNS) 466/2012, suas complementares para pesquisas envolvendo seres humanos e Norma Operacional nº 001/2013 do CNS, com o consentimento por escrito de cada participante.

Análise dos Dados

Todas as informações foram inseridas em planilha Excel para posterior análise dos dados e cruzamento das variáveis, através dos softwares BioStat 5.0 e Epi InfoTM. Foi realizada uma análise descritiva das características sociodemográficas e clínicas de ambos os grupos: idade, cor da pele, situação conjugal das gestantes e idade gestacional no parto, cujos

resultados foram expressos em frequência e porcentagem. Para as variáveis categóricas foram empregados os testes do Qui-quadrado e Odds Ratio e para as variáveis numéricas foram utilizados os testes de Normalidade e de Mann-Whitney, por ser com distribuição não normal. Trabalhou-se com a análise de dois grupos, sendo o grupo teste constituído por gestantes com o diagnóstico positivo para SARS-CoV-2 e o grupo controle por gestantes com teste negativo para o vírus. O nível de significância empregado foi de 5% para todos os testes estatísticos.

RESULTADOS

O presente estudo contou com a participação de 152 gestantes, sendo 76 pertencentes ao grupo teste e 76 ao grupo controle, pareadas por idade, com média de idade de 27,32 anos e mediana de 26 anos. A Tabela 1 mostra os dados sociodemográficos e dados relativos à idade gestacional no parto ($p < 0,001$).

TABELA 1 - Dados sociodemográficos, idade gestacional durante a COVID-19 e resultados neonatais de mulheres grávidas atendidas em um hospital universitário de São Luís/Maranhão, Brasil

Variável	Total n=152	Grupo caso (com COVID-19) n=76	Grupo controle (sem COVID-19) n=76	p valor
Idade*	27,32 (6,40)	28,43(6,46)	26,21(6,19)	0,0323
Cor da pele**				
Branca	30 (39,48%)	17 (22,37%)	13 (17,11%)	0,1862
Não Branca	113 (48,68%)	57 (75,00%)	56 (73,68%)	
Sem informação	9 (11,84%)	2 (2,63%)	7 (9,21%)	
Situação conjugal**				
Sem companheiro	121 (79,60%)	59 (77,63%)	62 (81,58%)	0,8068
Com companheiro	30 (19,74%)	16 (21,05%)	14 (18,42%)	
Sem informação	1 (0,66%)	1 (1,32%)	0 (0,00%)	
Idade gestacional** (em semanas)				
1-13	3 (1,97%)	3 (3,95%)	0 (0,00%)	<0,001
14-26	11 (7,24%)	11 (14,47%)	0 (0,00%)	
A partir de 27	137 (90,13%)	62 (81,58%)	75 (96,68%)	
Sem informação	1 (0,66%)	0 (0,00%)	1 (1,32%)	
Resultados neonatais**				
Aborto	1 (0,66%)	1 (1,32%)	0 (0,00%)	
Pré-termo	5 (3,29%)	5 (6,58%)	0 (0,00%)	
A termo	57 (37,50%)	45 (59,21%)	12 (15,79%)	47,0138 <0,001
Sem informação	1 (0,66%)	0 (0,00%)	1 (1,32%)	

*Média e desvio padrão (Teste t). **Frequência e porcentagem (Teste G).

Os principais sintomas verificados nas gestantes com COVID-19 foram tosse (42,1%), febre (36,8%), cefaleia (31,6%), coriza (27,6%) e dispneia (23,7%).

Verificou-se que há associação entre a presença de COVID-19 e o modo de nascimento em gestantes, sendo que a probabilidade de parto do tipo cesárea entre as gestantes com COVID-19 é 3 vezes superior às das sem COVID-19 ($p=0,0008$). Enquanto a probabilidade das gestantes com comorbidade terem COVID-19 é 63 vezes superior às das sem COVID-19, com valor de $p<0,001$, como pode ser evidenciado na Tabela 2.

Tabela 2 - Associação entre a COVID-19 com modo de nascimento e comorbidades em mulheres grávidas atendidas em um Hospital Universitário de São Luís/Maranhão, Brasil

Variável	Grupo Caso (com COVID-19)	Grupo Controle (sem COVID-19)	Odds Ratio	IC (95%)	p
Modo de nascimento					
Por Cesárea	52(68,42%)	36(47,37%)	3,1296	$1,6439 \leq \mu \leq 5,9581$	0,0008
Vaginal	24(31,58%)	40(52,63%)			
Comorbidades					
Sim	55(72,37%)	3(3,95%)	63,7302	$18,0892 \leq \mu \leq 224,5276$	<0,0001
Não	21(27,63%)	73(96,05%)			

* Qui-quadrado, $\alpha=0,05$.

As principais comorbidades encontradas nas gestantes do grupo caso foram anemia (6/7,89%), doenças cardio vasculares (4/5,26%), hipertensão arterial sistêmica (2/2,63%) e infecção do trato urinário (6/7,89%).

Os marcadores inflamatórios PCR e ferritina foram investigados entre as gestantes com e sem COVID-19, cujas medidas resumo estão expressas na Tabela 3, revelando que não há diferença entre o marcador inflamatório PCR ($p=0.2060$), enquanto há diferença entre o

marcador inflamatório ferritina entre as gestantes com e sem COVID-19 ($p=0.0131$), quando foi empregado o teste Z.

Tabela 3 - Medidas resumo dos marcadores inflamatórios PCR e ferritina em gestantes com e sem COVID-19

	Grupo caso (com COVID-19)	Grupo controle (sem COVID-19)	Teste Z*
PCR			
Média	4.0271	3.0076	Z=1.2647
Mediana	1.2800	1.0250	
Desvio padrão	5.5454	4.3163	p=0.2060
Amplitude	27.4300	22.1800	
Variância	30.7513	18.6304	
Ferritina			
Média	66.8076	45.7204	
Mediana	45.0900	33.3800	Z=2.4822
Desvio padrão	65.9762	33.6703	
Amplitude	277.0800	138.0800	p=0.0131
Variância	4352.8542	1133.6903	

* $\alpha=0,05$

As Figuras 5A e 5B ilustram por meio de gráfico BoxPlot a distribuição dos dados dos marcadores inflamatórios PCR e ferritina em gestantes com e sem COVID.

Figura 5A – Gráfico BoxPlot com a distribuição dos dados no marcador inflamatório PCR em gestantes sem e com COVID-19

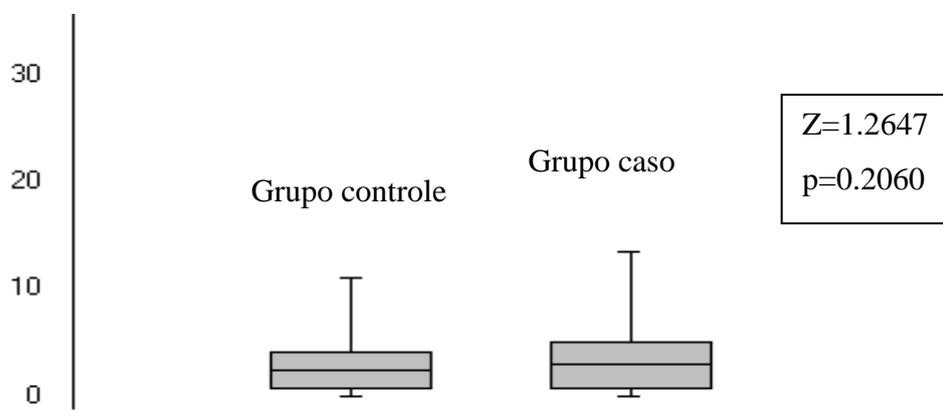
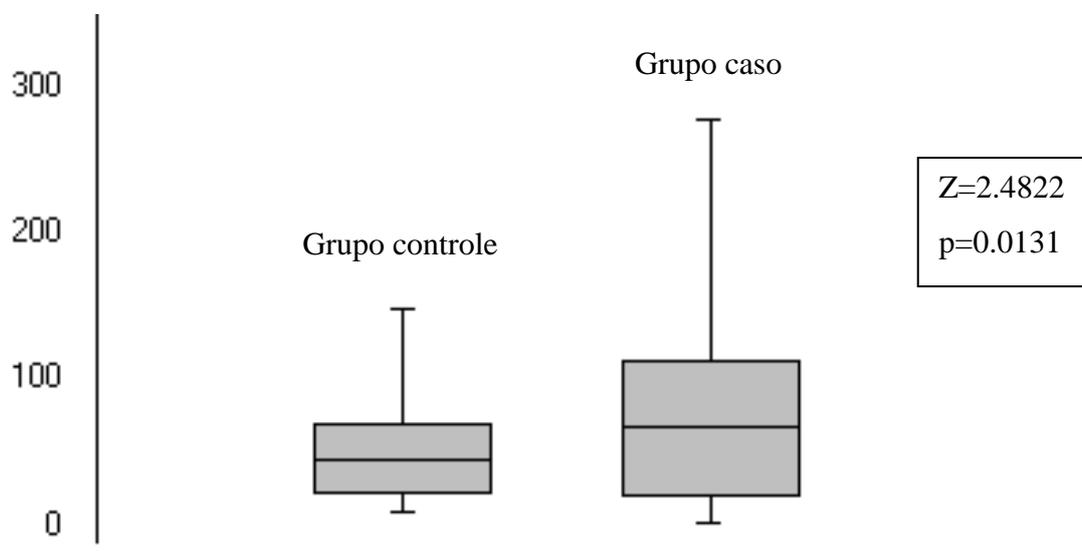


Figura 5B - Gráfico BoxPlot com a distribuição dos dados do marcador inflamatório ferritina em gestantes sem e com COVID-19



Ao serem analisados os níveis de ferritina entre os grupos teste e controle com a variável modo de nascimento (vaginal ou parto por cesárea), verificou-se que há diferença nos níveis de ferritina entre pacientes com COVID-19 que tiveram parto por cesárea com as sem COVID-19 tanto com parto vaginal ($p=0,0185$) como as com parto por cesárea ($p=0,0406$), como pode ser observado na Tabela 4.

Tabela 4 - Níveis de ferritina em gestantes com e sem COVID-19, segundo o modo de nascimento

Medidas dos Níveis de Ferritina	Com COVID-19	Com COVID-19	Sem COVID-19	Sem COVID-19
	Vaginal g1	Por Cesárea g2	Vaginal g3	Por Cesárea g4
Mediana	45.2100	54.4050	27.5500	46.5350
Média	57.2904	120.4504	44.3028	47.2956
Desvio padrão	67.3026	189.3814	35.8441	31.5096

Teste de Mann-Whitney, $\alpha = 0,05$

g1 x g2 - $p=0,1374$

g1 x g3 - $p=0,6978$

g1 x g4 - $p=0,8445$

g2 x g3 - $p=0,0185$

g2 x g4 - $p= 0,0406$

g3 x g4 - $p= 0,7016$

DISCUSSÃO

Durante a gestação ocorre a cascata de células inflamatórias, a proliferação e ativação de células reguladoras, a ação de citocinas e outros fatores solúveis, que contribuem para a

elevação da morbidade infecciosa geral, aumentando a suscetibilidade materna a patógenos virais, como o SARS-CoV-2 [20, 21]. Desse modo, a presente pesquisa investigou marcadores inflamatórios PCR e ferritina em gestantes com o intuito de contribuir com conhecimento científico.

A presente pesquisa com gestantes infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 revelou que há associação entre a presença de COVID-19 e o modo de nascimento. A probabilidade de parto por cesárea entre as gestantes com COVID-19 é 3 vezes superior às das grávidas sem essa doença, bem como se verificou que há diferença nos níveis de ferritina entre pacientes com COVID-19 que tiveram parto cesáreo e as sem COVID-19, podendo ser o marcador preditivo mais adequado para o este desfecho gestacional.

Destaca-se que a infecção aguda por COVID-19 não deve ser uma indicação para o parto por cesária, a menos que ocorra descompensação materna ou fetal durante o tratamento [42]. Segundo Rottenstreich *et al* [43] as altas taxas de partos vaginais foram associadas a resultados favoráveis, sem casos de COVID-19 neonatal. No entanto, não é descartada a possibilidade de ocorrência de transmissão vertical do vírus SARS-CoV-2 durante este tipo de parto através do contato neonatal com fluidos vaginais e retais ou sangue [13].

Detectou-se que o marcador inflamatório PCR estava mais elevado em gestantes com COVID-19 quando comparado com as gestantes sem COVID-19, porém sem diferença estatística. Ressalta-se que o nível de PCR pode ser usado como fator independente para prever a gravidade da COVID-19, podendo ser usada para monitorar a evolução dessa infecção [44, 45, 46, 28].

Uma possível explicação para os resultados encontrados por meio dos níveis elevados de PCR em gestantes com COVID-19, apesar de não significativos em comparação às sem COVID-19, pode estar que os valores de PCR aumentam em 24 a 72 horas após a exposição e

diminuem exponencialmente de 18 a 20 horas após a resolução dos estímulos, sendo usado como um biomarcador confiável para respostas ao tratamento [44, 45, 46, 12].

No entanto, estudar os níveis séricos de PCR e sua cinética em gestantes com COVID-19 é um tema relevante, considerando que segundo Tunç, Göklü, Oğlak [47] observaram que a elevação de 1 unidade no nível sérico de PCR aumentou o risco de internação em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) em 1,003 vezes, reforçando este como um importante marcador preditor de gravidade para a COVID-19.

Outro marcador inflamatório investigado neste estudo foi a ferritina, que é regulada pela hepcidina, hormônio sintetizado pelas células hepáticas, cuja produção é estimulada por citocinas pró-inflamatórias [48, 49, 50]. A ferritina consiste em uma proteína armazenadora de ferro, cujo seu nível sérico reflete o nível normal de ferro e auxilia no diagnóstico de anemia por deficiência de ferro, no entanto o nível de ferritina circulante aumenta durante infecções virais e pode ser um marcador de replicação viral [33].

Com base no exposto, estudou-se a ferritina, cujos resultados revelaram que há diferença neste marcador inflamatório entre as gestantes com e sem COVID-19. Os dados encontrados tornam-se relevantes uma vez que o SARS-CoV-2 consegue mimetizar a hepcidina, através de uma proteína Spike, resultando em aumento dos níveis de ferritina, na produção de níveis extremamente elevados de ferro livre, estresse oxidativo, ferroptose, hipóxia, entre outros, influenciando negativamente o desenvolvimento fetal [48, 49, 50]. Ademais, níveis elevados de ferritina sérica foram associados à mortalidade e ao desenvolvimento de desfechos graves no COVID-19 [51, 31, 32].

Também se observou níveis significativamente mais elevados de ferritina entre pacientes com COVID-19 que tiveram partos por cesárea no presente estudo. Ressalta-se que a hiperferritinemia causada pela inflamação excessiva devido à infecção pelo SARS-CoV-2 é uma característica da linfo-histiocitose hemofagocítica, que é uma complicação conhecida da

infecção viral, e está intimamente relacionada à má recuperação de pacientes com COVID-19, [33].

A ferritina parece não ser apenas o resultado da inflamação excessiva, mas também desempenha um papel patogênico no processo inflamatório por meio de sua ligação com a imunoglobulina da célula T, promovendo a expressão de múltiplos mediadores pró-inflamatórios [33]. A síndrome da tempestade de citocinas pode causar falência de múltiplos órgãos e hiperferritinemia em pacientes com COVID-19 [51].

CONCLUSÃO

As gestantes infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 apresentam mais chances de ir ao parto cesáreo que as não infectadas, sendo que o marcador inflamatório ferritina estava significativamente mais elevado nesses casos. Assim, ratifica-se que a ferritina sérica é particularmente interessante devido ao seu potencial papel diagnóstico e prognóstico, consistindo-se em um marcador valioso na COVID-19.

Abbreviations

AGHU - Management Application for University Hospitals

CEP - Research Ethics Committee

CNS - National Health Council

COVID-19 – Coronavírus Disease of 2019

FS - Serum Ferritin

HUUFMA - University Hospital of the Federal University of Maranhão

MERS-CoV - Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus

OMS - World Health Organization (WHO)

PCRus - Ultrasensitive C-Reactive Protein

RT-PCR - Real Time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

SAME - Medical File Service

SARS-CoV - Severe Acute respiratory Syndrome Coronavírus

SARS-CoV-2 - Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SUS - Health Unic System

TC - Computed tomography

TCLE - Term of Free and Informed Consent

TC-tórax - Computed tomography of the chest

ULACH - Clinical Analysis and Histocompatibility Laboratory Unit

.

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Ethics Committee on Human Research of the University Hospital of the Federal University of Maranhão, through the umbrella project entitled “Characterization of the profile of circulating immunological mediators and biochemicals in patients with COVID-19” - C.A.A.E. number 32226420.9.0000.5086. It was obtained written informed consent from all participants.

Acknowledgements

We thank to the University Hospital of the Federal University of Maranhão, to research funders, the staff and all those who agreed to participate in the research.

Conflicts of interest

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

Author contributions

CDTB, ACSM, FFL, SCMM: Conceptualization and design, administration of the project. formal analysis of data and interpretation, manuscript writing. CDTB, MFLB, ACSM, RSC, GSO: collection and assembly of data. SCMM, ATC: Responsible for financing and purchasing material. SCMM: Responsible for the umbrella Project. FFL: Data analysis and interpretation, manuscript writing. All authors understood the data and provided important contribution to the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This work has been funded by the Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA). Modality: PPSUS - PESQUISA PARA O SUS: GESTÃO COMPARTILHADA EM SAÚDE, FAPEMA's notice nº 09/2020 – PPSUS. PPSUS process-02179/20 and the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Finance Code 001.

Data availability

All data used in this study are available with the corresponding author upon request.

REFERÊNCIAS

1. Vural T, Bayraktar B, Yildirim Karaca S, Odabas O, Yilmaz N, Samlioglu P, *et al.* Comparison of Maternal, Perinatal, and Neonatal Outcomes of Asymptomatic and Symptomatic Pregnant Women with Coronavirus Disease-2019. *Medeniyet Medical Journal.* 2022.

2. Gupta V, Yadav Y, Sharma R, Mishra M, Ambedkar D, Gupta V. Maternal and Perinatal Outcomes of Hospitalized COVID-19 Positive Pregnant Women. *Cureus*. 2022.
3. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, *et al.* Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2020;2(2):100107.
4. Costa REAR da, Pompeu JGF, Querido ÁCCM, Campos LNR, Calaça MB, Silva AN da, *et al.* Principais Complicações Relacionadas à COVID-19 na Gravidez. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*. 2020;9(8):e490985880.
5. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: living guideline. 2022a. Available from: <<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2>>.
6. Pereira JMA. SARS-CoV-2 e COVID-19: Os Aspectos Viroológicos de uma Pandemia. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*. 2020;12(1-2):20–6. Available from: <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/275>.
7. Wenling Y, Junchao Q, Xiao Z, Ouyang S. Pregnancy and COVID-19: management and challenges. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2020;62:1-9.
8. Moore MK, Suthar SM. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2021;538:180–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X20322415?via%3Dihub>.
9. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, *et al.* Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020 Jun;222(6):521–31.
10. Wang MJ, Schapero M, Iverson R, Yarrington CD. Obstetric Hemorrhage Risk Associated with Novel COVID-19 Diagnosis from a Single-Institution Cohort in the United States. *American Journal of Perinatology*. 2020: 1411-1416.
11. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19. 2022b. Available from: <<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---7-december-2022>>.
12. Godoi APN, Bernardes GCS, Almeida NA de, Melo SN de, Belo VS, Nogueira LS, *et al.* Síndrome Respiratória Aguda Grave em gestantes e puérperas portadoras da COVID-19. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2021;21:461–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/X95wpXnpqVcVDtYWQrskYxy/?lang=pt>.

13. Grgić G, Cerovac A, Hudić I, Laganà AS, Favilli A, Garzon S, *et al.* Clinical Manifestation and Obstetric Outcomes in Pregnant Women with SARS-CoV-2 Infection at Delivery: A Retrospective Cohort Analysis. *Journal of Personalized Medicine*. 2022; 12(9):1480. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9504598/>.
14. Yang M, Wang J, Chen Y, Kong S, Qiao J. Effects of SARS-CoV-2 infection on human reproduction. Li J, editor. *Journal of Molecular Cell Biology*. 2021;13(10):695–704. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8194633/>.
15. Brandt JS, Hill J, Reddy A, Schuster M, Patrick HS, Rosen T, *et al.* Epidemiology of coronavirus disease 2019 in pregnancy: risk factors and associations with adverse maternal and neonatal outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;224(4):389.e1-389.e9. Doi:10.1016/j.ajog.2020.09.043.
16. Observatório Obstétrico Brasileiro. OOB Br SRAG: Síndrome respiratória aguda grave em gestantes e puérperas (2021). Available from: https://observatorioobstetrico.shinyapps.io/covid_gesta_puerp_br/.
17. Fundo de População das nações Unidas. UNFPA: mortalidade materna no Brasil aumentou 94,4% durante a pandemia As Nações Unidas no Brasil. Available from: <https://brasil.un.org/pt-br/203964-unfpa-mortalidade-materna-no-brasil-aumentou-944-durante-pandemia#:~:text=durante%20a%20pandemia->>.
18. Amorim MMR, Souza ASR, Melo AS de O, Delgado AM, Florêncio ACMC da C, Oliveira TV de, *et al.* COVID-19 and Pregnancy. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*. 2021; 21(suppl 2):337–53. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbsmi/a/HDsF4bR73c9h6Shr6g5BLHC/?format=pdf&lang=pt>.
19. Agolli A, Agolli O, Velazco DFS, Ahammed MR, Patel M, Cardona-Guzman J, *et al.* Fetal Complications in COVID-19 Infected Pregnant Woman: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Avicenna Journal of Medicine*. 2021;11(4):200–9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8648404/>.
20. Naidu SAG, Clemens RA, Pressman P, Zaigham M, Kadkhoda K, Davies KJA, *et al.* COVID-19 during Pregnancy and Postpartum: *Journal of Dietary Supplements*. 2020;1–28.
21. Silva CRAC da, Oliveira LV de, Lopes LP, Santos WAG dos, Agra IKR. Immunological aspects of coronavirus disease during pregnancy: an integrative review. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020;66(5):696–700. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/ramb/v66n5/1806-9282-ramb-66-5-0696.pdf>.

22. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID- 19 and comparison with control patients: A systematic review and meta- analysis. *Reviews in Medical Virology*. 2021;31(5):1–16.
23. Ferrer-Oliveras R, Mendoza M, Capote S, Pratorcorona L, Esteve-Valverde E, Cabero-Roura L, *et al.* Immunological and physiopathological approach of COVID-19 in pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021;304(1):39-57.
24. Oliveira Junior RB de, Lourenço PM. Alterações laboratoriais e a COVID-19. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. 2020;52(2).
25. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sciences*. 2020;254:117788.
26. Cruz Melguizo S, de la Cruz Conty M, Carmona Payán P, Abascal-Saiz A, Pintando Recarte P, González Rodríguez L, *et al.* Pregnancy Outcomes and SARS-CoV-2 Infection: The Spanish Obstetric Emergency Group Study. *Viruses*. 2021 May 7;13(5):853.
27. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2020;57(6):1–11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284147/>.
28. Cunha DBA da, Pereira CNP, Aguiar YC de, Carvalho SG de, Borges JBF, Pedro JPS, *et al.* Uso de marcadores biológicos para avaliação prognóstica de pacientes com COVID-19: uma revisão de literatura. *RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar - ISSN 2675-6218*. 2021;2(6):e26436–6. Available from: <https://recima21.com.br/index.php/recima21/article/view/436/396>.
29. Bouayed MZ, Laaribi I, Chatar CEM, Benaini I, Bouazzaoui MA, Oujidi Y, *et al.* C-Reactive Protein (CRP): A poor prognostic biomarker in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2022;13: 1040024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9702806/>.
30. Lombardi A, Duiella S, Li Piani L, Comelli A, Ceriotti F, Oggioni M, *et al.* Inflammatory biomarkers in pregnant women with COVID-19: a retrospective cohort study. *Scientific Reports*. 2021;1(1):13350. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-92885-7>.
31. Djusad S, Irwinda R, Harzif AK, Surya R, Wibowo N, Saroyo YB, *et al.* Determining laboratory parameters in pregnant women with severe COVID-19. *SAGE Open Medicine*. 2022;10:20503121221132168. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9579820/>.

32. Sahin O, Aktoz F, Bagci H, Vurgun E. The role of laboratory parameters in predicting severity of COVID-19 disease in pregnant patients. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2022;42(6):1917–21.
33. Cheng L, Li H, Li L, Liu C, Yan S, Chen H, *et al.* Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID- 19): A systematic review and meta- analysis. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2020;34(10):e23618.
34. Terpos E, Ntanasis- Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, *et al.* Hematological findings and complications of COVID - 19. *American Journal of Hematology*. 2020;95(7):834-47.
35. Zhou C, Chen Y, Ji Y, He X, Xue D. Increased Serum Levels of Hepcidin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19. *Medical Science Monitor*. 2020;26:e926178-1-e926178-6.
36. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, *et al.* C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *European Heart Journal*. 2021;42(23):2270-9.
37. Letelier P, Encina N, Morales P, Riffo A, Silva H, Riquelme I, *et al.* Role of biochemical markers in the monitoring of COVID-19 patients. *Journal of Medical Biochemistry [Internet]*. 2021;40(2):115–28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7982290/>.
38. Şahin O, Altay AY, Aydın E, Bağcı H, Yalçın Ö. Effect of asymptomatic COVID-19 infection on the placenta in the third trimester of pregnancy: A prospective case-control study. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;19(3):178–86. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9511936/>.
39. Fisher SA, Goldstein JA, Mithal LB, Isaia AL, Shanes ED, Otero S, *et al.* Laboratory analysis of symptomatic and asymptomatic pregnant patients with SARS-CoV-2 infection. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*. 2021 Nov;3(6):100458.
40. Xpert ® Xpress SARS-CoV-2. Instruções de utilização. [s.n.]. Sunnyvale, 2020. Available from: <https://www.cepheid.com/Package%20Insert%20Files/Xpert%20Xpress%20SARS-CoV-2%20Assay%20PORTUGUESE%20Package%20Insert%20302-3787-PT%2C%20Rev.%20B.pdf>.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo de manejo clínico da COVID-19 na atenção especializada. Brasília, 2020. Available from: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/manejo_clinico_covid-19_atencao_especializada.pdf.

42. Melo GC de, Araújo KCGM de. COVID-19 infection in pregnant women, preterm delivery, birth weight, and vertical transmission: a systematic review and meta-analysis. *Cadernos de Saúde Pública*. 2020;36(7). Available from: <https://www.scielo.br/pdf/csp/v36n7/1678-4464-csp-36-07-e00087320.pdf>.
43. Rottenstreich A, Tsur A, Braverman N, Kabiri D, Porat S, Benenson S, *et al*. Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Israel: a multicenter prospective analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020;303(6):1401-5.
44. Bivona G, Agnello L, Ciaccio M. Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. *Annals of Laboratory Medicine*. 2021;41(6):540–8.
45. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, *et al*. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2020; Available from: <https://ebm.bmj.com/content/early/2020/09/14/bmjebm-2020-111536>.
46. Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, *et al*. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*. 2020;127:104370.
47. Tunç Ş, Göklü MR, Oğlak SC. COVID-19 in pregnant women. *Saudi Medical Journal*. 2022;43(4):378–85.
48. Gómez-Pastora J, Weigand M, Kim J, Wu X, Strayer J, Palmer AF, *et al*. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2020;509:249–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7306200/>.
49. Perricone C, Bartoloni E, Bursi R, Cafaro G, Guidelli GM, Shoenfeld Y, *et al*. COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. *Immunologic Research*. 2020;1–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366458/>.
50. Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, De Paco Matallana C, Caño A, Martín-Alvarez E, Sanchez-Romero J, *et al*. COVID-19 during Gestation: Maternal Implications of Evoked Oxidative Stress and Iron Metabolism Impairment. *Antioxidants*. 2022;11(2):184. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8868249/>.
51. Gao Y-D, Ding M, Dong X, Zhang J-J, Kursat Azkur A, Azkur D, *et al*. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021;76(2):428–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33185910/>.

REFERÊNCIAS DA DISSERTAÇÃO

ABDULKHALEQ, L. A. *et al.* The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. **Veterinary World**, v. 11, n. 5, p. 627–635, ago. 2020.

AGOLLI, A. *et al.* Fetal Complications in COVID-19 Infected Pregnant Woman: A Systematic **Review and Meta-Analysis**. *Avicenna Journal of Medicine*, v. 11, n. 4, p. 200–209, nov. 2021.

AGUIAR, F. J. B. *et al.* Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 1, p. 85–92, jan. 2013.

ALMEIDA, L. Diagnóstico Laboratorial do COVID-19. Disponível em: <<https://newslab.com.br/artigo-1-ed-163-diagnostico-laboratorial-do-covid-19/>>. Acesso em: 23 dez. 2022.

AMORIM, M. M. R. *et al.* COVID-19 and Pregnancy. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, suppl 2, p. 337–353, 2021.

ARAB, W.; ATALLAH, D. Cesarean section rates in the COVID-19 era: False alarms and the safety of the mother and child. **European Journal of Midwifery**, v. 5, p. 14, mai. 2021.

ASGHAR, M. S. *et al.* Poor Prognostic Biochemical Markers Predicting Fatalities Caused by COVID-19: A Retrospective Observational Study From a Developing Country. **Cureus**, ago. 2020.

ASHOKKA, B. *et al.* Care of the pregnant woman with coronavirus disease 2019 in labor and delivery: anesthesia, emergency cesarean delivery, differential diagnosis in the acutely ill parturient, care of the newborn, and protection of the healthcare personnel. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 223, n. 1, p. 66-74.e3, jul. 2020.

BASTOS, S. N. M. A. N. *et al.* Clinical and Obstetric Aspects of Pregnant Women with COVID-19: A Systematic Review. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics**, v. 43, n. 12, p. 949–960, dez. 2021.

BIVONA, G.; AGNELLO, L.; CIACCIO, M. Biomarkers for Prognosis and Treatment Response in COVID-19 Patients. **Annals of Laboratory Medicine**, v. 41, n. 6, p. 540–548, nov. 2021.

BMJ BEST PRACTICE. Doença do coronavírus 2019 (COVID-19) - Etiologia. [S. l.], 2021. Disponível em: <<https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/3000201/aetiology>>. Acesso em: 20 dez. 2022.

BOUAYED, M. Z. *et al.* C-Reactive Protein (CRP): A poor prognostic biomarker in COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 13, nov. 2022.

BRANDT, J. S. *et al.* Epidemiology of COVID-19 in Pregnancy: Risk Factors and Associations with Adverse Maternal and Neonatal Outcomes. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, New Brunswick, p. 389.e1-389.e9, abr. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de recomendações para a assistência à gestante e puérpera frente à pandemia de Covid-19**. 2 ed. Brasília, 2021. 84 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_assistencia_gestante_puerpera_covid-19_2ed.pdf. Acesso em: 20 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo de manejo clínico da COVID-19 na atenção especializada**. Brasília, 2020. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manejo_clinico_covid-19_atencao_especializada.pdf. Acesso em: 22 dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico Nº 146- Boletim COE Coronavírus**. Brasília, 2023. 114p. 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: 22 fev. 2023.

CASCELLA, M. *et al.* **Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19)**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. Acesso em: 16 dez. 2022.

CAVEZZI, A.; TROIANI, E.; CORRAO, S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. **Clinics and Practice**, v. 10, n. 2, mai. 2020.

CECI, F. M. *et al.* Early Routine Biomarkers of SARS-CoV-2 Morbidity and Mortality: Outcomes from an Emergency Section. **Diagnostics**, v. 12, n. 1, p. 176, jan. 2022.

CHENG, L. *et al.* Ferritin in the coronavirus disease 2019 (COVID- 19): A systematic review and meta- analysis. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 34, n. 10, out. 2020.

COSTA, R. E. A. R. da *et al.* Principais Complicações Relacionadas à COVID-19 na Gravidez. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e490985880, 13 jul. 2020.

CRUZ MELGUIZO, S. *et al.* Pregnancy Outcomes and SARS-CoV-2 Infection: The Spanish Obstetric Emergency Group Study. **Viruses**, v. 13, n. 5, p. 853, mai. 2021.

CUNHA, D. B. A. da *et al.* Uso de marcadores biológicos para avaliação prognóstica de pacientes com COVID-19: uma revisão de literatura. **RECIMA21 - Revista Científica Multidisciplinar** - ISSN 2675-6218, v. 2, n. 6, p. e26436–e26436, jul. 2021.

DAHAN, S. *et al.* Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation. **The Israel Medical Association journal: IMAJ**, v. 22, n. 8, p. 494–500, ago. 2020.

DASHRAATH, P. *et al.* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, Bethesda, v. 222, n. 6, p. 521-531, jun. 2020.

DENG, F. *et al.* Increased levels of ferritin on admission predicts intensive care unit mortality in patients with COVID-19. **Medicina Clínica**, dez. 2020.

DI MASCIO, D. *et al.* Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM**, v. 2, n. 2, p. 100107, mar. 2020.

DJUSAD, S. *et al.* Determining laboratory parameters in pregnant women with severe COVID-19. **SAGE Open Medicine**, v. 10, p. 20503121221132168, out. 2022.

FARASANI, A. Biochemical role of serum ferritin and d-dimer parameters in COVID 19 diagnosis. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 28, n. 12, p. 7486–7490, dez. 2021.

FARID, E. *et al.* Utility of inflammatory biomarkers in patients with COVID-19 infections: Bahrain experience. **Biomarkers in Medicine**, v. 15, n. 8, p. 541–549, jun. 2021.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **COVID-19: orientações da Febrasgo para Atendimento na Gestação, Parto, Puerpério e Abortamento**. [S. l.], 2020. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/covid-19-orientacoes-da-febrasgo-para-avaliacao-e-tratamento-ambulatorial-de-gestantes/>. Acesso em: 01 dez. 2022.

FERRER-OLIVERAS, R. *et al.* Immunological and physiopathological approach of COVID-19 in pregnancy. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, mai. 2021.

FISHER, S. A. *et al.* Laboratory analysis of symptomatic and asymptomatic pregnant patients with SARS-CoV-2 infection. **American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM**, v. 3, n. 6, p. 100458, nov. 2021.

FRANÇA, A. Muito além do pulmão. **Isto é**, mai.2020. Disponível em: <https://istoe.com.br/muito-alem-do-pulmao/> . Acesso em: 20 fev. 2023.

FRATER, J. L. *et al.* COVID- 19 and the clinical hematology laboratory. **International Journal of Laboratory Hematology**, v. 42, n. S1, p. 11–18, jun. 2020.

FRIEDRICH, L. C. *et al.* Estudo mecanístico das reações fenton e cupro-fenton por análise voltamétrica in situ. **Química Nova**, v. 40, p. 769–773, ago. 2017.

FUNDO DE POPULAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. **UNFPA: mortalidade materna no Brasil aumentou 94,4% durante a pandemia | As Nações Unidas no Brasil**. Disponível em: <<https://brasil.un.org/pt-br/203964-unfpa-mortalidade-materna-no-brasil-aumentou-944-durante-pandemia#:~:text=durante%20a%20pandemia->>>. Acesso em: 22 dez. 2022.

GAO, Y.-D. *et al.* Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. **Allergy**, v. 76, n. 2, p. 428–455, 1 fev. 2021.

GODOI, A. P. N. *et al.* Síndrome Respiratória Aguda Grave em gestantes e puérperas portadoras da COVID-19. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 21, p. 461–469, 30 jun. 2021.

GÓMEZ-PASTORA, J. *et al.* Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, v. 509, p. 249–251, out. 2020.

GRGIĆ, G. *et al.* Clinical Manifestation and Obstetric Outcomes in Pregnant Women with SARS-CoV-2 Infection at Delivery: A Retrospective Cohort Analysis. *Journal of Personalized Medicine*, v. 12, n. 9, p. 1480, set. 2022.

GUPTA, V. *et al.* Maternal and Perinatal Outcomes of Hospitalized COVID-19 Positive Pregnant Women. *Cureus*, fev. 2022.

JAFARI, M. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID- 19 and comparison with control patients: A systematic review and meta- analysis. *Reviews in Medical Virology*, v. 31, n. 5, p. 1–16, 2 jan. 2021.

JOSEPH, N. T.; RASMUSSEN, S. A.; JAMIESON, D. J. The effects of COVID-19 on pregnancy and implications for reproductive medicine. *Fertility and Sterility*, v. 115, n. 4, p. 824–830, abr. 2021.

KERMALI, M. *et al.* The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sciences*, v. 254, p. 117788, ago. 2020.

KLEINPAUL, R.; JUNQUEIRA, T. **O uso de marcadores biológicos para diagnóstico e detecção da progressão de esclerose múltipla** - Esclerose Múltipla. Disponível em: <<https://esclerosemultipla.com.br/2021/05/24/o-uso-de-marcadores-biologicos-para-diagnostico-e-deteccao-da-progressao-de-esclerose-multipla/>>. Acesso em: 20 dez. 2022.

LETÉLIER, P. *et al.* Role of biochemical markers in the monitoring of COVID-19 patients. *Journal of Medical Biochemistry*, v. 40, n. 2, p. 115–128, mar. 2021.

LI, G. *et al.* Determination of the iron bioavailability, conformation, and rheology of iron- binding proteins from *Tegillarca granosa*. *Journal of Food Biochemistry*, v. 45, n. 1, out. 2020.

LIU, F. *et al.* Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of Clinical Virology*, v. 127, p. 104370, jun. 2020.

LOMBARDI, A. *et al.* Inflammatory biomarkers in pregnant women with COVID-19: a retrospective cohort study. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, p. 13350, jun. 2021.

LÓPEZ-RODRÍGUEZ, G. *et al.* Comorbilidades asociadas a mortalidad materna por COVID-19 en México. *Gaceta médica de México*, v. 157, n. 6, p. 618–622, dez. 2021.

MAHROUM, N. *et al.* Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *Journal of Autoimmunity*, v. 126, p. 102778, jan. 2022.

MALIK, P. *et al.* Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine*, set. 2020.

- MAMMEN, J. J. *et al.* Factors associated with mortality among moderate and severe patients with COVID-19 in India: a secondary analysis of a randomised controlled trial. **BMJ Open**, v. 11, n. 10, p. e050571, out. 2021.
- MELO, G. C. DE; ARAÚJO, K. C. G. M. DE. COVID-19 infection in pregnant women, preterm delivery, birth weight, and vertical transmission: a systematic review and meta-analysis. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n. 7, 2020.
- MOORE, M. K; SUTHAR, S. M. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 538, p. 180–186, jan. 2021.
- MOR, G.; ALDO, P.; ALVERO, A. B. The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 8, p. 469–482, jun. 2017.
- MORÁN ANTOLÍN, E. *et al.* SARS-CoV-2 Infection and C-Section: A Prospective Observational Study. **Viruses**, v. 13, n. 11, p. 2330, nov. 2021.
- MORENO-FERNANDEZ, J. *et al.* COVID-19 during Gestation: Maternal Implications of Evoked Oxidative Stress and Iron Metabolism Impairment. **Antioxidants**, v. 11, n. 2, p. 184, jan. 2022.
- NAIDU, S. A. G. *et al.* COVID-19 during Pregnancy and Postpartum: **Journal of Dietary Supplements**, p. 1–28, nov. 2020.
- NAIR, A. V.; RAMANATHAN, S.; VENUGOPALAN, P. Chest imaging in pregnant patients with COVID-19: Recommendations, justification, and optimization. **Acta Radiologica Open**, v. 11, n. 2, p. 205846012210773, fev. 2022.
- NAMASTE, S. M. *et al.* Adjusting ferritin concentrations for inflammation: Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) project. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 106, suppl 1, p. 359S-371S, jul. 2017.
- NAQVI, A. A. T. *et al.* Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1866, n. 10, p. 165878, out. 2020.
- OBSERVATÓRIO OBSTÉTRICO BRASILEIRO. **OOBr SRAG**: Síndrome respiratória aguda grave em gestantes e puérperas (2021). Disponível em https://observatorioobstetrico.shinyapps.io/covid_gesta_puerp_br/. Acesso em: 26 jan. 2023.
- OLIVEIRA JUNIOR, R. B. DE; LOURENÇO, P. M. Alterações laboratoriais e a COVID-19. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 52, n. 2, 2020.
- PEIRÓ, Ó. M. *et al.* Biomarkers and short-term prognosis in COVID-19. **Biomarkers**, v. 2, p. 119-126, jan. 2021.
- PEREIRA, J. M. A. SARS-CoV-2 e COVID-19: Os Aspectos Viroológicos de uma Pandemia. **Revista Portuguesa de Farmacoterapia**, v. 12, p. 21-26. 2020.

PERRICONE, C. *et al.* COVID-19 as part of the hyperferritinemic syndromes: the role of iron depletion therapy. **Immunologic Research**, p. 1–12, jul. 2020.

PONTI, G. *et al.* Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, v. 57, n. 6, p. 1–11, jun. 2020.

QI, H. *et al.* Safe delivery for pregnancies affected by COVID-19. **BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 127, n. 8, p. 927-929, jul. 2020.

RICHARD, K. *et al.* Review: Effects of maternal micronutrient supplementation on placental function. **Placenta**, v. 54, p. 38–44, jun. 2017.

ROCHE. **O que são biomarcadores?** Disponível em:
<<https://www.corporate.roche.pt/pt/inovacao-e-desenvolvimento0/ensaios-clinicos/ensaios-clinicos-para-profissionais-de-saude/o-que-sao-biomarcadores-.html#:~:text=O%20biomarcador%20%22c1%C3%A1ssico%22%20em%20medicina>>.
Acesso em: 22 dez. 2022.

ROTTENSTREICH, A. *et al.* Vaginal delivery in SARS-CoV-2-infected pregnant women in Israel: a multicenter prospective analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 303. n. 6, p. 1401-5, out. 2020.

RUSCITTI, P.; GIACOMELLI, R. Ferritin and Severe COVID-19, from Clinical Observations to Pathogenic Implications and Therapeutic Perspectives. **The Israel Medical Association Journal: IMAJ**, v. 22, n. 8, p. 516–518, ago. 2020.

RUSCITTI, P. *et al.* Expanding the spectrum of the hyperferritinemic syndrome, from pathogenic mechanisms to clinical observations, and therapeutic implications. **Autoimmunity Reviews**, v. 21, n. 7, p. 103114, jul. 2022.

ŞAHİN, O. *et al.* Effect of asymptomatic COVID-19 infection on the placenta in the third trimester of pregnancy: A prospective case-control study. **Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 19, n. 3, p. 178–186, set. 2022a.

SAHIN, O. *et al.* The role of laboratory parameters in predicting severity of COVID-19 disease in pregnant patients. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 42, n. 6, p. 1917–1921, mai. 2022b.

SILVA, C. R. A. C. DA *et al.* Immunological aspects of coronavirus disease during pregnancy: an integrative review. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 5, p. 696–700, mai. 2020.

SMILOWITZ, N. R. *et al.* C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. **European Heart Journal**, jan. 2021.

SOBKOWSKI, M. *et al.* SARS-CoV-2 in Pregnancy—A Retrospective Analysis of Selected Maternal and Fetal Laboratory Parameters. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 22, p. 15307, nov. 2022.

SUN, J.-T. *et al.* The predictive and prognostic role of hematologic and biochemical parameters in the emergency department among coronavirus disease 2019 patients. **Chinese Journal of Physiology**, v. 64, n. 6, p. 306, 2021.

TERPOS, E. *et al.* Hematological findings and complications of COVID - 19. **American Journal of Hematology**, v. 95, n. 7, mai. 2020.

TUNÇ, Ş.; GÖKLÜ, M. R.; OĞLAK, S. C. COVID-19 in pregnant women. **Saudi Medical Journal**, v. 43, n. 4, p. 378–385, abr. 2022.

VARDHELLI, V. *et al.* Perinatal COVID-19: review of current evidence and practical approach towards prevention and management. **European Journal of Pediatrics**, v. 180, n. 4, p. 1009–1031, nov. 2020.

VASANTHIDHARMALINGAM, P. *et al.* SARS–CoV-2 Mediated Hyperferritinemia and Cardiac Arrest: Preliminary Insights. **Drug Discovery Today**, v. 26, n. 5, p. 1265–1274, mai. 2021.

VIEIRA, LMF; EMERY, E.; ANDRIOLO, A. COVID-19 - Diagnóstico Laboratorial para Clínicos. **SciELO Preprints**, 2020. DOI: 10.1590/SciELOPreprints.411. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/411>. Acesso em: 8 dez. 2022.

VIELMA O., S. *et al.* Parto prematuro en pacientes COVID-19 en Hospital San Juan de Dios. **Revista chilena de obstetricia y ginecología**, v. 85, p. S59–S66, set. 2020.

VIMERCATI, A. *et al.* COVID-19 Infection in Pregnancy: Obstetrical Risk Factors and Neonatal Outcomes-A Monocentric, Single-Cohort Study. **Vaccines**, v. 10, n. 2, p. 166, fev. 2022.

VURAL, T. *et al.* Comparison of Maternal, Perinatal, and Neonatal Outcomes of Asymptomatic and Symptomatic Pregnant Women with Coronavirus Disease-2019. **Medeniyet Medical Journal**, jan. 2022.

Xpert® Xpress SARS-CoV-2. **Instruções de utilização**. [s.n.]. Sunnyvale, 2020. Disponível em: <<https://www.cepheid.com/Package%20Insert%20Files/Xpert%20Xpress%20SARS-CoV-2%20Assay%20PORTUGUESE%20Package%20Insert%20302-3787-PT%2C%20Rev.%20B.pdf>>. Acesso em: 19 dez. 2022.

WANG, M. J. *et al.* Obstetric Hemorrhage Risk Associated with Novel COVID-19 Diagnosis from a Single-Institution Cohort in the United States. **American Journal of Perinatology**, Boston, p. 1411-1416, set. 2020. DOI: 10.1055 / s-0040-1718403. Disponível em: DOI: 10.1055 / s-0040-1718403. Acesso em: 22 dez. 2022.

WENLING, Y. *et al.* Pregnancy and COVID-19: management and challenges. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 62, p. 1-9, ago. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Clinical management of COVID-19: living guideline**. 2022b. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2>>. Acesso em: 22 dez. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Weekly epidemiological update on COVID-19**. 2022a. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--7-december-2022>>. Acesso em: 9 dez. 2022.

YANG, M. *et al.* Effects of SARS-CoV-2 infection on human reproduction. **Journal of Molecular Cell Biology**, v. 13, n. 10, p. 695–704, mai. 2021.

ZHOU, C. *et al.* Increased Serum Levels of Hepcidin and Ferritin Are Associated with Severity of COVID-19. **Medical Science Monitor**, v. 26, set. 2020.

APÊNDICE A - FICHA DE INVESTIGAÇÃO

ESTUDO: ESTUDO CASO-CONTROLE SOBRE O MODO DE NASCIMENTO DE FETOS DE MULHERES COM E SEM COVID-19 E OS MARCADORES INFLAMATÓRIOS PCR E FERRITINA

Prontuário: _____

Paciente: _____

Telefone(s): _____

Local de Nascimento: () São Luís () Outro: _____ **Data de nascimento:** _____

() Ambulatório () Clínica

Se clínica: Data de admissão: _____ **Data da alta médica:** _____

Dados pessoais:

1. Cor

() Branca () Não branca () Sem Informação

2. Situação conjugal

() Com companheiro () Sem companheiro () Sem Informação

3. Número de Gestações:

() 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () Mais: _____

4. Modo de nascimento:

() Cesárea. Quantidade: _____ () Vaginal. Quantidade: _____ () Aborto. Quantidade: _____ () Sem Informação

5. Parto atual:

() Cesárea () Vaginal () Aborto

6. Período Gestacional:

() 1º trimestre - 0 a 13 semanas

() 2º trimestre - 14 a 26 semanas

() 3º trimestre - a partir de 27 semanas

() Sem Informação

Investigação de caso suspeito ou confirmado COVID 19

1. Como estava sua saúde:

2. Nos últimos 14 dias apresentou sintomas seguintes:

() febre () tosse () calafrios () espirro () coriza () odinofagia(dor de garganta)

() cefaleia (dor de cabeça) () dificuldade de respirar () ageusia: perda do gosto(paladar)

() anosmia:perda do cheiro(olfato)

() hiposmia perda parcial do cheiro(olfato) () dispneia (falta de ar/dificuldade para respirar)

() diarreia

() mialgia (dor no corpo/muscular) () astenia (fraqueza/mal-estar) () cansaço ()

outro: _____ () nenhum

3. Relatório médico do local de origem para transferência:

() suspeita ou confirmado COVID 19

() outra doença: _____

Relatório médico da regulação de leitos:

1. Ficha solicitação de leito:

Diagnóstico: _____

Anamnese exame físico: _____

Antecedentes pessoais: _____

Antecedentes clínicos: _____

Comorbidades: _____

- HAS() DM2 () Tabagista () Etilista () Obesidade () () Sem Informação () Outro: _____

- Laboratório:

Data: _____

Glicemia: _____

Tipagem sanguínea e fator Rh: _____

PO2: _____

HIV: ()NR ()R SÍfilis: ()NR ()R. Título: _____

Hepatite B: ()NR ()R

PCO2: _____

Hepatite C: ()NR ()R Ferritina: _____

PCRus: _____

SO2: _____

D dímero: _____ Procalcitonina: _____ DHL: _____

pH: _____

EAS: Normal () Alterado () Urocultura: _____

RT-PCR: data da coleta: _____ data do resultado: _____ Resultado: _____

- Tomografia computadorizada (TC):

- Ultrassom:

Outros dados relevantes:

Dados do RN:

Vivo () Aborto ()

Se vivo: () A termo () Pré-termo () Sem informação

Como estava sua saúde:

Exames:

Outros dados relevantes

ANEXO A - PARECER CONSUBSTACIADO DO CEP



PARECER CONSUBSTACIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL DE MEDIADORES IMUNOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS CIRCULANTES EM PACIENTES COM COVID-19

Pesquisador: SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 32226420.9.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA). Modalidade: PPSUS - PESQUISA PARA O SUS: GESTÃO COMPARTILHADA EM SAÚDE, Edital FAPEMA nº 09/2020 – PPSUS. Processo PPSUS-02179/20 e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001.

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.157.769

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1561812. Datado de 10/07/20).

1.INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, uma série de casos de “pneumonia” de origem desconhecida foi relatada em Wuhan, China. As autoridades sanitárias chinesas tomaram medidas de saúde pública, incluindo vigilância e investigações epidemiológicas, e confirmaram o agente causador como pertencente à família coronavírus (HUI et al., 2020). A Organização Mundial da Saúde nomeou a doença como coronavírus 2019 (COVID-19) e em 11 de março de 2020, considerou esta infecção uma pandemia (BEECHING et al., 2020; WHO 2020). A doença se espalhou rapidamente pelo território chinês e em outros países, principalmente na Europa (tendo como epicentros a Itália e a Espanha), nos Estados Unidos, no Canadá e no Brasil (BEECHING et al., 2020; WHO 2020). Segundo o relatório situacional do Ministério da Saúde de 21 de abril de 2020, no Brasil existem 291.579 casos acumulados e 8.859 óbitos (dados de 20/05/2020 - <https://covid.saude.gov.br/>) pela doença, tendo o estado de São Paulo como epicentro. A pandemia por SARS-COV-2 (agente infeccioso do COVID-19) tem como principais sintomas febre, fadiga e tosse seca, podendo evoluir

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br

Página 1 de 9



Continuação do Parecer 4.157.769

para dispneia ou, em casos mais graves, para insuficiência respiratória aguda e insuficiência de múltiplos sistemas orgânicos, como renal, hepático e cardiovascular (CHEN, et al., 2020; TOTURA, BARIC, 2012). De acordo com Guan e cols. (2020) os pacientes admitidos em unidades hospitalares com SARS-COV-2 apresentaram linfocitopenia (83,2%), trombocitopenia (36,2%) e leucopenia (33,7%), além de níveis elevados de proteína C reativa. Alguns estudos mostraram que a presença de comorbidades como diabetes mellitus, hipertensão arterial, obesidade e doença coronariana estão relacionados ao maior risco de morte por COVID-19 (WU et al., 2020; ZHOU et al., 2020). Além disso, idade avançada, linfopenia, leucocitose e elevados níveis séricos de alanina aminotransferase, lactato desidrogenase, troponina de alta sensibilidade, creatina quinase, D-dímero, ferritina sérica, IL-6, creatinina sérica, pro-calcitonina e tempo de protrombina também foram preditores para morte (WU et al., 2020). O agravamento do quadro clínico também esteve relacionado ao aumento de citocinas inflamatórias, incluindo IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A e TNF (CHEN et al., 2020). Evidências científicas ainda sugerem que um grupo de pacientes com casos graves da doença podem desenvolver uma síndrome de super ativação imunológica sistêmica descrita como uma “tempestade de citocinas” (hipercitocinemia) ou síndrome hiperinflamatória que piora o quadro pulmonar e pode levar à falência múltiplas de órgãos (YANG et al., 2020; WANG, JIANG, SONG, 2020; WU et al., 2020). Os escassos dados disponíveis indicam que esta hiperativação imunológica leva à produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias causando citopenias, hiperferritinemia, elevação de lactato desidrogenase, IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, fator de necrose tumoral alfa, fator estimulador de colônias de granulócitos, D-dímero e proteína C reativa e quadro clínico mais grave (HUANG, et al., 2020; MEHTA, et al., 2020). No entanto, muitas perguntas sobre o novo coronavírus permanecem. Atualmente há informações limitadas acerca dessa infecção e dados ausentes em relação à faixa etária, fonte animal do vírus, período de incubação, curva epidêmica, cinética viral, via de transmissão, patogênese, manifestações clínicas, achados de autópsia, entre outros. Associado a isso, tem-se inúmeras incertezas em relação ao tratamento da doença em si e das complicações que surgem no curso da mesma; bem como a gravidade da inflamação em resposta ao vírus. Por se tratar de uma doença com graves consequências sociais e econômicas, com importante impacto na vida de milhares de famílias e reflexos consideráveis no futuro, a comunidade científica mundial vêm unindo esforços para o maior entendimento da infecção pelo vírus SARS-CoV-2 na busca de meios para minimizar os seus efeitos. No entanto, estudos com relação às manifestações clínicas induzidas pelo vírus são escassos, principalmente sobre a resposta inflamatória na infecção viral, elemento fundamental na determinação do grau de morbidade induzido pela doença. Neste contexto, é de grande

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

E-mail: cep@huufma.br

Página 2 de 9



Continuação do Parecer 4.157.769

importância avaliar parâmetros virológicos, imunológicos e bioquímicos e associá-los às formas clínicas da doença para maior compreensão da sua patogênese e o desenvolvimento de medidas de prognóstico que contribuam para um manejo clínico e tratamento da infecção mais adequados e eficazes. A partir da identificação dos biomarcadores preditivos de diagnóstico, eles poderão ser empregados para acompanhando dos pacientes, o que potencialmente implicar no aumento significativo de desfechos mais favoráveis para o paciente. O impacto social e epidemiológico virá da melhoria dos indicadores de saúde dos pacientes infectados pelo vírus atendidos pelos hospitais e pela diminuição da taxa de mortalidade. Hipótese: A caracterização do perfil de mediadores imunológicos e bioquímicos circulantes em pacientes com COVID-19 contribuirá para o acompanhamento clínico-laboratorial dos pacientes e melhor desfecho em saúde.

2. METODOLOGIA PROPOSTA

- Tipo e local do estudo: Trata-se de uma pesquisa translacional, retrospectiva e prospectiva, exploratória a ser realizada com pessoas adultos, residentes no Estado do Maranhão com a infecção com SARS-COV-2, na fase aguda e de convalescente da infecção. Serão arrolados para este estudo pessoas que procurarem a realização do teste de confirmação para COVID-19 em laboratório de análises clínicas da rede privada (participantes ambulatoriais) e pacientes que se encontrarem internados no Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA) para tratamento da infecção pelo SARS-COV-2 (participantes hospitalares).

- Participantes: Os participantes desta pesquisa serão adultos (18 a 80 anos), moradores no Estado do Maranhão, de ambos os sexos, sem distinção de etnia e classe social, que procuraram o serviço de saúde da Rede Privada e Pública para a investigação/confirmação e tratamento da infecção pelo SARS-COV-2, respectivamente. A amostragem será por conveniência, com expectativa de alcançar, no mínimo 120 participantes.

- Coleta de Dados e Amostras Biológicas: As pessoas serão convidadas a participar do estudo, com explanação dos seus objetivos e procedimentos a serem realizados. Os participantes ambulatoriais (oriundos de laboratório de análises clínicas privados) serão abordados na recepção do laboratório de análises clínicas e os participantes hospitalares (HUUFMA) serão abordados no leito hospitalar juntamente com a Equipe de Enfermagem e/ou do Laboratório do HUUFMA. Todos assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – ANEXO 1). No que se refere aos participantes ambulatoriais, de cada um, será coletada amostra única de sangue periférico para processamento de marcadores imunológicos e bioquímicos; bem como a coleta de dados sociodemográficos, saúde (idade, sexo, histórico de doenças e/ou comorbidades, sintomas, entre outros – ANEXO 2) e

Endereço: ...Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: ...SAO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 E-mail: cep@huufma.br

Página 3 de 9



Continuação do Parecer 4.157.769

resultado de exames laboratoriais realizados no mesmo dia da testagem para COVID-19. Para os participantes hospitalares serão coletados dados de prontuário e amostras de sangue periférico seriados para o acompanhamento da evolução do quadro clínico laboratorial dos mesmos. As coletas serão tempo zero (T0 - quando da entrada no hospital e/ou após assinatura do TCLE), tempo 06 (T6 - após seis dias de internação e/ou após assinatura do TCLE) e tempo 08 (T8 - após oito dias de internação e/ou após assinatura do TCLE) ou na alta hospitalar, se essa ocorrer antes do T8. Os participantes hospitalares serão questionados (no momento de aplicação do TCLE) quanto ao desejo de serem acompanhados (fase de convalescência e de acompanhamento) para verificar possíveis alterações clínico laboratoriais devido a infecção com SARS-CoV-2. Esse acompanhamento prevê coleta de material biológico e dados de saúde em intervalos de tempo pré-determinados, porém, não é uma etapa obrigatória. As coletas de acompanhamento ocorreram entre 20 a 60 dias (01 coleta) após alta hospitalar (fase de convalescência) e entre 06 a 12 meses (01 coleta) também após alta hospitalar (fase de acompanhamento). As amostras de sangue periférico, para obtenção do soro e plasma, dos participantes com diagnóstico laboratorial e/ou clínico da COVID-19 serão coletadas pela equipe da Pesquisa e posteriormente encaminhadas para o Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Presidente Dutra, para o Bando de Tumor e DNA do Maranhão (BTMA) e para o Instituto René Rachou (IRR)-FIOCURZ/MG para devida identificação (codificação), separação e processamento das análises laboratoriais.

- Análises Laboratoriais: As análises laboratoriais realizadas serão hemograma completo, marcadores

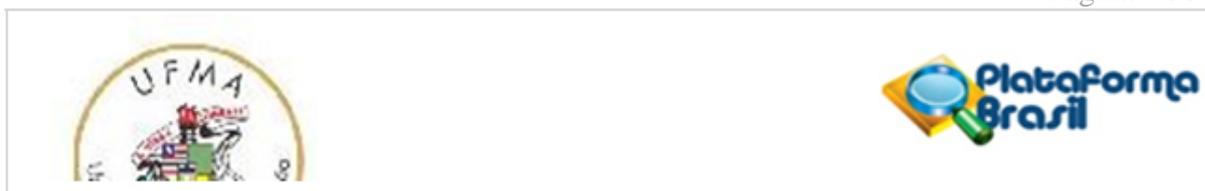
bioquímicos (Ferritina sérica, D-dímero, troponina ultra sensível, pró-calcitonina, peptídeo natriurético) e mediadores inflamatórios (proteína C reativa, interleucina 6, fator de necrose tumoral, entre outros). O hemograma completo e os parâmetros bioquímicos serão realizados no Laboratório de Análises Clínicas.

3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados será realizada pelo SPSS, STATA, Medcalc e os gráficos no GraphPad Prism 8. Serão feitas análise de variáveis independentes e dependentes, uni- e multivariadas, Abordagens específicas para identificação de biomarcadores serão empregadas, utilizando ferramentas de análise de sistema biológicos e aprendizagem de máquina como análise de agrupamentos, componentes principais, gráficos de Venn, árvores de decisão, análise de vias, probabilidade predita e causa e efeito. Todos os parâmetros avaliados serão associados aos desfechos primários e secundários e comorbidades. Desfecho Primário: Identificação de biomarcadores preditivos de diagnóstico e evolução clínica dos pacientes acometidos com o vírus SARS- COV-2 permitirá melhor acompanhando dos pacientes, o que potencialmente implicará no aumento significativo de

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 E-mail: cep@huufma.br

Página 4 de 9



Continuação do Parecer 4.157.769

desfechos mais favoráveis para o paciente e para a saúde pública. Tamanho da Amostra no Brasil: 120

Objetivo da Pesquisa:

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

-Caracterizar o perfil de mediadores imunológicos e bioquímicos circulantes em pacientes com COVID-19.

4.2 Objetivos Específicos

- Definir as assinaturas do perfil plasmático de citocinas pró-inflamatórias;
- Determinar o hemograma completo e o perfil de marcadores bioquímicos;
- Associar os biomarcadores laboratoriais com desfechos distintos (fase inicial x convalescença; alta x óbito e formas clínicas leve x grave).

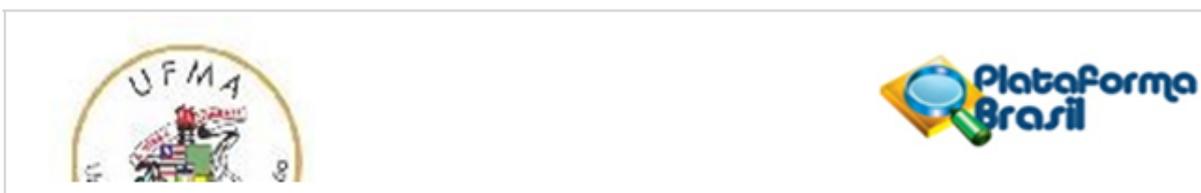
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

5. RISCOS

O possível risco do estudo está relacionado com o constrangimento ao ser identificado como infectado por COVID-19 (devido a relatos de preconceito pelo Brasil) e em responder aos questionamentos. Esses serão minimizados uma vez que, se respeitará a decisão do participante em não querer participar e/ou compartilhar seus dados pessoais e amostras biológicas. Além disso, a abordagem e questionamento aos participantes será realizada em local privativo, arejado/ventilado, com ética, respeito e garantia de sigilo dos dados e da identificação. Na coleta de sangue há risco de sentir leve dor ou incomodo local, mas serão tomadas as precauções adequadas para dirimir tais eventos, bem como um possível hematoma no local da coleta sanguínea. Se ocorrer hematoma o participante será instruído a colocar compressas de gelo por 15 minutos nas primeiras horas após a coleta. Se sentirem a necessidade os participantes também poderão colocar compressa morna para ajudar a eliminar o hematoma mais rapidamente. Porém, como este procedimento (coleta de material biológico) será realizado por profissional competente e experiente a probabilidade de esse fato ocorrer é mínima. Os pesquisadores estarão munidos de Equipamento de Proteção Individual (máscara cirúrgicas, luvas para procedimentos, gorro, óculos de proteção e jaleco descartável e impermeável) para garantir sua própria proteção e proteção do participante. Será fornecido álcool gel para que os participantes possam utilizar, se acharem necessário ou adequado. Além disso, as amostras biológicas (pós coleta) serão submetidas a

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS E-mail: cep@huufma.br
 Telefone: (98)2109-1250

Página 5 de 9



Continuação do Parecer 4.157.769

incidência de raios Ultra Violeta (UV) por 15 minutos, antes de iniciar a manipulação pelos pesquisadores, para minimizar a possível contaminação com a mesma.

2. BENEFÍCIOS

O estudo tem como benefícios a obtenção de dados importantes sobre o perfil clínico laboratorial do COVID-

19. A partir da identificação dos biomarcadores preditivos de diagnóstico, eles poderão ser empregados para acompanhando dos pacientes, o que potencialmente implicar no aumento significativo de desfechos mais favoráveis para o paciente. O impacto social e epidemiológico virá da melhoria dos indicadores de saúde dos pacientes infectados pelo vírus atendidos pelos hospitais e pela diminuição da taxa de mortalidade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pandemia mundial recente do SARS-CoV-2 atinge também o Brasil em proporções significativas (20/05/2020 - 291.579 casos acumulados/18.859 óbitos), reforçando a importância da busca de biomarcadores laboratoriais que possam auxiliar os profissionais de saúde a realizarem prognóstico mais adequado e manejo clínico-laboratorial mais eficaz dos pacientes com COVID-19. O propósito do estudo é caracterizar o perfil de mediadores imunológicos e bioquímicos circulantes em pacientes com COVID-19. Trata-se de uma pesquisa translacional, prospectiva e exploratória a ser realizada com pessoas adultos que procuraram laboratórios de análises clínicas com suspeita de COVID-19, na fase aguda e de convalescente da infecção. Serão avaliados mediadores solúveis inflamatórios, hemograma completo e parâmetros bioquímicos associando-os com comorbidades. As análises laboratoriais serão realizadas na Universidade Federal do Maranhão e no Instituto René Rachou-FIOCRUZ-Minas Gerais. A análise dos dados ocorrerá com o programa SPSS, STATA, Medcalc e os gráficos no GraphPad Prism 8. A proposta tem um diferencial inovador importante ao buscar identificar novas ferramentas para aplicação na rotina de acompanhamento clínico-laboratorial e que atualmente não são disponibilizadas para o acompanhamento clínico, bem como para tomada de decisões sobre o melhor tratamento de suporte e predição de quais pacientes precisarão ser acompanhados por tempo mais prolongado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo apresenta documentos referente aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Declaração de compromisso em anexar os resultados na plataforma Brasil

garantindo o sigilo, Orçamento financeiro detalhado, Cronograma com etapas detalhada, Termo de

Endereço: ...Rua Barão de Itapary nº 227	CEP: 65.020-070
Bairro: CENTRO	
UF: MA	Município: ...SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250	E-mail: cep@huufma.br

Página 6 de 9



Continuação do Parecer 4.157.769

Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), Autorização do Gestor responsável do local para a realização da coleta de dados e Projeto de Pesquisa Original na íntegra em Word. Atende à Norma Operacional no 001/2013 (item 3/ 3.3). O protocolo apresenta ainda a declaração de responsabilidade financeira e termo de compromisso com a utilização dos dados resguardando o sigilo e a confidencialidade.

Recomendações:

Após o término da pesquisa o CEP-HUUFMA sugere que os resultados do estudo sejam devolvidos aos participantes da pesquisa ou a instituição que autorizou a coleta de dados de forma anonimizada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O PROTOCOLO não apresenta óbices éticos, portanto atende aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12 e suas complementares, sendo considerado APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa-CEP-HUUFMA, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº.466/2012 e Norma Operacional nº. 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela APROVAÇÃO do projeto de pesquisa proposto. Eventuais modificações ao protocolo devem ser inseridas à plataforma por meio de emendas de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

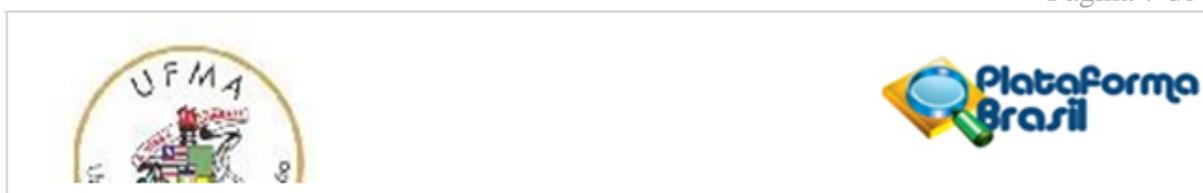
Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1561812.pdf	10/07/2020 09:48:48		Aceito
Outros	suportefinaceiro.pdf	10/07/2020 09:48:34	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Outros	questionariocovid19cep.pdf	10/07/2020 09:47:35	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Outros	cartaresposta.pdf	10/07/2020	SALLY CRISTINA	Aceito

		09:46:18	MOUTINHO MONTEIRO	
--	--	----------	----------------------	--

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227	CEP: 65.020-070
Bairro: CENTRO	
UF: MA	Município: SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250	E-mail: cep@huufma.br

Página 7 de 9



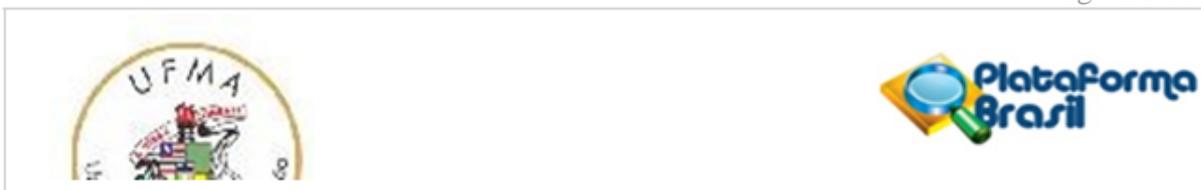
Continuação do Parecer 4.157.769

Outros	normativabiorrepositorioFIOCRUZ.pdf	10/07/2020 09:36:54	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorrepositoriosallyfiocruz.pdf	10/07/2020 09:32:17	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuenciagestaocovid19cepNOVO.pdf	08/07/2020 17:02:27	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Outros	aprovacaocomic.pdf	08/07/2020 17:01:25	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto completocovid19cep.pdf	08/07/2020 17:01:03	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termosassinadoscovid19cepNOVO.pdf	08/07/2020 17:00:12	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Cronograma	cronogramacovid19cep.pdf	08/07/2020 16:59:39	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle covid19cep.pdf	08/07/2020 16:59:25	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoassinada.pdf	08/07/2020 16:58:35	SALLY CRISTINA MOUTINHO MONTEIRO	Aceito
Orçamento	orcamentocovid19cep.pdf	22/05/2020	SALLY CRISTINA	Aceito

		13:24:01	MOUTINHO MONTEIRO	
--	--	----------	----------------------	--

Endereço: ...Rua Barão de Itapary nº 227	
Bairro: CENTRO	CEP: 65.020-070
UF: MA	Município: ...SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250	E-mail: cep@huufma.br

Página 8 de 9



Continuação do Parecer 4.157.769

Situação do Parecer:

Aprovado

NECESSITA APRECIÇÃO DA CONEP:

Não

SAO LUIS, 16 de Julho de 2020

ASSINADO POR:**Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa**
(Coordenador(a))

Página 9 de 9

ANEXO B – REGRAS DA REVISTA

International Journal of Inflammation

<https://www.hindawi.com/journals/iji/>

Aims and scope

International Journal of Inflammation is a peer-reviewed, Open Access journal that publishes original research and review articles on the molecular basis, cell biology and pharmacology of inflammation, including acute/chronic inflammation, mediators of inflammation, as well as cellular processes and molecular mechanisms involved in the production of inflammatory responses. The journal especially welcomes the submission of articles on anti-inflammatory drug development, trials and therapies.

International Journal of Inflammation is an open access journal. All articles are immediately available to read and reuse upon publication. More information about our Open Access policy can be found on our copyright page.

Artigos de pesquisa

Os artigos de pesquisa devem apresentar os resultados de um estudo de pesquisa original. Esses manuscritos devem descrever como o projeto de pesquisa foi conduzido e fornecer uma análise completa dos resultados do projeto. As revisões sistemáticas podem ser submetidas como artigos de pesquisa.

Sumário

O manuscrito deve conter um resumo. O resumo deve ser independente, sem citações e não deve exceder 300 palavras.

Palavras-chave

Três a dez palavras-chave que representam o conteúdo principal do artigo

Introdução

Esta seção deve ser sucinta, sem subtítulos.

Materiais e métodos

A seção de métodos deve fornecer detalhes suficientes para que outros possam replicar o estudo. Se você tiver mais de um método, use subseções com títulos relevantes, por exemplo, modelos diferentes, estudos *in vitro* e *in vivo*, estatísticas, materiais e reagentes, etc.

As revistas Hindawi não têm restrição de espaço nos métodos. Descrições detalhadas dos métodos (incluindo protocolos ou descrições de projetos) e algoritmos também podem ser carregadas como informações suplementares ou uma publicação anterior que forneça mais detalhes pode ser citada. Se o método de um artigo anterior for usado, este artigo deve ser citado e discutido. Se a redação for reutilizada de um artigo publicado, isso deve ser observado, por exemplo, Este estudo usa o método de Smith et al. e a descrição dos métodos reproduz parcialmente sua redação.

Se um método ou ferramenta for introduzido no estudo, incluindo software, questionários e escalas, a licença sob a qual está disponível e qualquer requisito para permissão de uso deve ser declarado. Se um método ou ferramenta existente for usado na pesquisa, os autores são responsáveis por verificar a licença e obter qualquer permissão necessária. Se a permissão for necessária, uma declaração confirmando que a permissão foi concedida deve ser incluída na seção de materiais e métodos.

Resultados e discussão

Esta seção pode ser dividida em subseções ou pode ser combinada.

Conclusão

Esta deve explicar claramente as principais conclusões do artigo, destacando sua importância e relevância.

Disponibilidade de dados

Esta declaração deve descrever como os leitores podem acessar os dados que sustentam as conclusões do estudo e delinear claramente as razões pelas quais os dados indisponíveis não podem ser divulgados.

Conflitos de interesse

Os autores devem declarar todos os interesses relevantes que possam ser percebidos como conflitantes. Os autores devem explicar porque cada interesse pode representar um conflito. Se não houver conflitos, os autores devem declarar isso. Os autores que enviam são responsáveis por os coautores declararem seus interesses.

Conflitos de interesse (COIs, também conhecidos como 'interesses concorrentes') ocorrem quando questões fora da pesquisa podem ser razoavelmente percebidas como afetando a neutralidade ou objetividade do trabalho ou sua avaliação. Para obter mais informações, consulte nossa política de ética de publicação. Os autores devem declarar todos os interesses potenciais – independentemente de terem ou não influência – na seção de conflitos de interesse, o que deve explicar por que o interesse pode ser um conflito. Caso não haja, os autores devem informar: “O(s) autor(es) declara(m) que não há conflito de interesses quanto à publicação deste artigo”. Os autores que enviam são responsáveis por os coautores declararem seus interesses. Conflitos de interesse declarados serão considerados pelo editor e revisores, e incluídos no artigo publicado.

Os autores devem declarar o financiamento atual ou recente (inclusive para despesas de processamento do artigo) e outros pagamentos, bens ou serviços que possam influenciar o trabalho. Todo financiamento, conflitante ou não, deve ser declarado na declaração de financiamento. O envolvimento de qualquer pessoa que não os autores que: i) tenha interesse no resultado do trabalho; ii) é filiado a uma organização com tal interesse; ou iii) foi empregado ou pago por um financiador, no comissionamento, concepção, planejamento, projeto, condução ou análise do trabalho, a preparação ou edição do manuscrito, ou a decisão de publicar deve ser declarado.

Você pode ser solicitado a fazer certas alterações em seu manuscrito como resultado de sua declaração. Esses pedidos não são uma acusação de impropriedade. O editor ou revisor está ajudando você a proteger seu trabalho contra possíveis críticas.

Se você tiver alguma dúvida sobre declarar um possível conflito, lembre-se de que se ele for revelado posteriormente – especialmente após a publicação – pode causar mais problemas do que simplesmente declará-lo no momento da submissão. Conflitos de interesse não declarados podem levar a uma retificação ou, nos casos mais graves, a uma retratação.

Declaração de financiamento

Os autores devem declarar como a pesquisa e a publicação de seu artigo foram financiadas, nomeando o(s) órgão(s) de apoio financeiro (escrito por extenso), seguido(s) do(s) número(s) da(s) bolsa(s) associada(s) entre colchetes (se aplicável), por exemplo: “Este trabalho foi apoiado pelo Conselho de Pesquisa em Engenharia e Ciências Físicas [números de bolsas xxxx, yyyy]; a National Science Foundation [número da concessão zzzz]; e um Leverhulme Trust Research Project Grant”.

Se a pesquisa não recebeu financiamento específico, mas foi realizada como parte do emprego dos autores, por favor, nomeie este empregador. Se o financiador esteve envolvido na redação, edição, aprovação ou decisão de publicação do manuscrito, declare isso.

Agradecimentos

Todos os agradecimentos (se houver) devem ser incluídos no final do manuscrito antes das referências. Qualquer pessoa que tenha feito uma contribuição para a pesquisa ou manuscrito, mas que não seja um autor listado, deve ser reconhecida (com sua permissão).

Referências

Os autores podem enviar suas referências em qualquer estilo. Se aceitos, eles serão reformatados no estilo Chicago pela Hindawi. Os autores são responsáveis por garantir que as informações em cada referência sejam completas e precisas. Todas as referências devem ser numeradas consecutivamente na ordem de sua primeira citação. Citações de referências no texto devem ser identificadas usando números entre colchetes, por exemplo, “conforme discutido por Smith [9]”; “como discutido em outro lugar [9, 10]”. Todas as referências devem ser citadas no texto e as referências não citadas serão removidas.

Normas de citação.

Todos os dados, código de programa e outros métodos devem ser devidamente citados. Tais materiais devem ser reconhecidos como contribuições intelectuais originais e reconhecidos por meio de citação.

Formatação de data

A Hindawi recomenda escrever as datas completamente para evitar confusão com diferentes estilos de data totalmente numerados. Por exemplo, 10/11/2018 pode ser 10 de novembro de 2018 ou 11 de outubro de 2018, dependendo do leitor, portanto, a data deve ser escrita por extenso. Por exemplo, a data 1º de setembro de 2018 deve ser usada em vez de 01/09/2018 ou 01/09/2018.

Unidades de medida

As unidades de medida devem ser apresentadas de forma simples e concisa usando o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Preparação de figuras

Após a submissão de um artigo, os autores devem incluir todas as figuras e tabelas no arquivo PDF do manuscrito. Figuras e tabelas não devem ser enviadas em arquivos separados. Se o artigo for aceito, os autores serão solicitados a fornecer os arquivos de origem das figuras. Cada figura deve ser fornecida em um arquivo eletrônico separado. Todas as figuras devem ser citadas no manuscrito em ordem consecutiva. As figuras devem ser fornecidas em formatos de arte vetorial (Illustrator, EPS, WMF, FreeHand, CorelDraw, PowerPoint, Excel, etc.) ou formatos bitmap (Photoshop, TIFF, GIF, JPEG, etc.). As imagens bitmap devem ter resolução de pelo menos 300 dpi, a menos que a resolução seja intencionalmente definida para um nível mais baixo por razões científicas. Se uma imagem bitmap tiver rótulos, a imagem e os rótulos devem ser incorporados em camadas separadas.

Mapas

A Hindawi Limited permanece neutra em relação a reivindicações jurisdicionais em mapas publicados. Por razões de consistência, os autores são solicitados a usar mapas padrão aceitos como base para o desenho da figura do mapa, por exemplo, usando o mapa-base padrão mais recente da Map Press. A responsabilidade pelos mapas recai sobre o autor e é sua responsabilidade também fornecer quaisquer direitos autorais ou informações de licença ao usar mapas que não sejam de propriedade ou criados pelo autor (por exemplo, Google Maps, etc).

Preparação de mesas

As tabelas devem ser citadas consecutivamente no texto. Cada tabela deve ter um título descritivo e se forem fornecidas medidas numéricas, as unidades devem ser incluídas no cabeçalho da coluna. As réguas verticais não devem ser usadas.

Materiais complementares

Materiais suplementares são as partes adicionais de um manuscrito, como arquivos de áudio, vídeos ou conjuntos de dados que podem ser de interesse dos leitores. Os autores podem enviar um arquivo de material suplementar junto com o manuscrito por meio do sistema de submissão de manuscritos. Se houver mais de um arquivo, eles podem ser carregados como um arquivo .ZIP.

Uma seção intitulada material suplementar deve ser incluída antes da lista de referências com uma descrição concisa para cada arquivo de material suplementar. Materiais suplementares não são modificados por nossa equipe de produção. Os autores são responsáveis por fornecer os arquivos finais do material suplementar que serão publicados junto com o artigo.

Provas

As provas corrigidas devem ser devolvidas ao editor dentro de dois a três dias após o recebimento. A editora fará todo o possível para garantir a pronta publicação.

Direitos autorais e permissões

Os autores mantêm os direitos autorais de seus manuscritos e todos os artigos de acesso aberto são distribuídos sob os termos da Licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.

O uso de nomes descritivos gerais, nomes comerciais, marcas registradas e assim por diante nesta publicação, mesmo que não especificamente identificados, não implica que esses nomes não estejam protegidos pelas leis e regulamentos relevantes. O autor do envio é responsável por obter todas as permissões necessárias para a reutilização de materiais protegidos por direitos autorais incluídos no manuscrito.

Embora se acredite que as recomendações e informações contidas neste periódico sejam verdadeiras e precisas na data de publicação, nem os autores, os editores ou o editor podem aceitar qualquer responsabilidade legal por quaisquer erros ou omissões que possam ser cometidos. O editor não oferece nenhuma garantia, expressa ou implícita, com relação ao material aqui contido.

Diretrizes de relatórios

Os autores são fortemente encorajados a usar diretrizes de relatórios apropriadas ao preparar e enviar manuscritos, para maximizar a transparência e a reprodutibilidade. Nossos editores e revisores também são incentivados a usá-los no processo de revisão. As listas de verificação preenchidas devem ser fornecidas nos arquivos suplementares na submissão.

Encorajamos particularmente o uso de:

- CONSORT para ensaios controlados randomizados
- TENDÊNCIA para estudos não randomizados
- PRISMA para revisão sistemática e metanálises
- CUIDAR de relatos de casos
- STROBE para estudos observacionais
- STREGA para estudos de associação genética
- SRQR para estudos qualitativos
- STARD para estudos de precisão diagnóstica
- CHEGUE para experimentos com animais

Diretrizes éticas

Em qualquer estudo em seres humanos ou animais, as seguintes diretrizes éticas devem ser observadas. Para quaisquer experimentos em humanos, todo o trabalho deve ser conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque (1964). Os manuscritos que descrevem trabalhos experimentais que apresentam risco de danos a seres humanos devem incluir uma declaração de que o experimento foi conduzido com o entendimento e consentimento dos sujeitos humanos, bem como uma declaração de que o comitê de ética responsável aprovou os experimentos. No caso de experimentos com animais, os autores devem fornecer uma descrição completa de qualquer procedimento anestésico ou cirúrgico utilizado, bem como evidências de que todas as medidas possíveis foram tomadas para evitar o sofrimento do animal em cada etapa do experimento.

Apelações

Os autores podem apelar se sentirem que a decisão de rejeição foi baseada em: i) um grande mal-entendido sobre um aspecto técnico do manuscrito; ou ii) falha na compreensão do avanço científico apresentado pelo manuscrito. Não serão considerados recursos que requeiram segunda opinião sem fundamentação suficiente. Para interpor recurso, entre em contato com a revista por e-mail, citando o número do seu manuscrito. Os apelos serão considerados apenas pelo autor original.